

**Process of preparation of solid oral dosage forms with delayed release****Publication number:** EP1166776 (A2)**Publication date:** 2002-01-02**Inventor(s):** KOLTER KARL DR [DE]; FLICK DIETER [DE]; ASCHERL HERMANN [DE] +**Applicant(s):** BASF AG [DE] +**Classification:**

- **international:** A61K47/04; A61K47/10; A61K47/12; A61K47/14; A61K47/26; A61K47/32; A61K47/34; A61K47/36; A61K47/38; A61K47/42; A61K9/16; A61K9/20; A61K9/22; A61P3/02; A61K47/02; A61K47/10; A61K47/12; A61K47/14; A61K47/26; A61K47/32; A61K47/34; A61K47/36; A61K47/38; A61K47/42; A61K9/16; A61K9/20; A61K9/22; A61P3/00; (IPC1-7): A61K9/22

- **European:** A61K9/16H6B; A61K9/16H6F; A61K9/20P

**Application number:** EP20010111614 20010512**Priority number(s):** DE20001029201 20000619**Also published as:**

- 
- EP1166776 (A3)
- 
- 
- EP1166776 (B1)
- 
- 
- US2002012701 (A1)
- 
- 
- US7413750 (B2)
- 
- 
- US2008241261 (A1)
- 
- 
- PT1166776 (E)
- 
- 
- JP2002020319 (A)
- 
- 
- ES2236086 (T3)
- 
- 
- DE10029201 (A1)
- 
- 
- CN1328811 (A)
- 
- 
- CN1247179 (C)
- 
- 
- AT288259 (T)

&lt;&lt; less

**Cited documents:**

- 
- US5585093 (A)
- 
- 
- EP0868910 (A2)
- 
- 
- US4801460 (A)
- 
- 
- XP001119910 (A)

**Abstract of EP 1166776 (A2)**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung fester oraler Darreichungsformen mit retardierter Wirkstofffreisetzung, enthaltend mindestens einen Wirkstoff, eine vorformulierte Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon, gegebenenfalls wasserlösliche Polymere oder lipophile Zusatzstoffe sowie gegebenenfalls weitere übliche Hilfsstoffe, dadurch gekennzeichnet, dass die Granulierung dieser Mischung oder Teilen dieser Mischung durch Erwärmen auf 40 DEG C bis 130 DEG C erfolgt und das Granulat nach Zumischung üblicher Hilfsstoffe anschliessend tabletiiert wird.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 1 166 776 A2

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:  
02.01.2002 Patentblatt 2002/01

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: A61K 9/22

(21) Anmeldenummer: 01111614.2

(22) Anmeldetag: 12.05.2001

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU  
MC NL PT SE TR**  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
**AL LT LV MK RO SI**

(30) Priorität: 19.06.2000 DE 10029201

(71) Anmelder: **BASF AKTIENGESELLSCHAFT  
67056 Ludwigshafen (DE)**

(72) Erfinder:

- Kolter, Karl, Dr.  
67117 Limburgerhof (DE)
- Flick, Dieter  
67459 Böhl-Iggelheim (DE)
- Ascherl, Hermann  
67246 Dirmstein (DE)

(54) **Verfahren zur Herstellung fester oraler Darreichungsformen mit retardierender Wirkstofffreisetzung**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung fester oraler Darreichungsformen mit retardierter Wirkstofffreisetzung, enthaltend mindestens einen Wirkstoff, eine vorformulierte Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon, gegebenenfalls

wasserlösliche Polymere oder lipophile Zusatzstoffe sowie gegebenenfalls weitere übliche Hilfsstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß die Granulierung dieser Mischung oder Teilen dieser Mischung durch Erwärmen auf 40°C bis 130°C erfolgt und das Granulat nach Zumischung üblicher Hilfsstoffe anschließend tabletiiert wird.

**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung fester oraler Darreichungsformen mit retardierter Wirkstofffreisetzung, enthaltend mindestens einen Wirkstoff, eine vorformulierte Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon, gegebenenfalls wasserlösliche Polymere oder lipophile Zusatzstoffe sowie gegebenenfalls weitere übliche Hilfsstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß die Granulierung dieser Mischung oder Teilen dieser Mischung durch Erwärmen auf 40°C bis 130°C erfolgt und das Granulat nach Zumischung üblicher Hilfsstoffe anschließend tablettiert wird.

**[0002]** Sogenannte Depot- oder Retarddarreichungsformen gewinnen besonders in der pharmazeutischen Technologie eine immer größere Bedeutung. Aufgrund der Möglichkeit, durch die Wahl geeigneter Hilfsstoffe, die Wirkstofffreisetzung zu steuern, soll die therapeutische Wirkung der Darreichungsform verbessert werden. Die Freisetzungsprinzipien reichen dabei von der verzögerten Wirkstoffauflösung, der Errichtung von Diffusionsbarrieren oder der quellungsorientierten Freigabe, bis hin zur chemisch kontrollierten Freigabe durch Bioerosion. In der Praxis findet häufig das Prinzip der Matrixtabletten Anwendung.

**[0003]** Die Herstellung dieser Retarddarreichungsformen, Matrixtabletten, erfolgt häufig durch Granulation und anschließende Tablettierung. Eine besondere Form der Agglomeration stellt die Schmelzgranulation dar. Im Gegensatz zur herkömmlichen Feuchtgranulation, bei der eine Durchmischung mit Lösemittel oder einer Bindemittel-Lösung befeuchtet wird, wird bei diesem Verfahren kein zusätzliches Lösungsmittel zugesetzt. Vielmehr werden bei dieser Art der Agglomeration Bindemittel eingesetzt, die bei Raumtemperatur fest und ab Temperaturen von ca. 50°C schmelzen. Der Verzicht auf zusätzliches Lösemittel ist besonders interessant, da aufgrund fehlender Trocknungsphasen die Prozesszeiten deutlich verkürzt werden und speziell bei wasserempfindlichen Wirkstoffen kein Einsatz von organischen Lösemitteln nötig ist.

**[0004]** Als Matrixbildner werden häufig Stoffe aus der Gruppe der Cellulosederivate eingesetzt, aber auch Stoffe aus der Gruppe der Fette und Wachse. Da diese Stoffe und auch die Wirkstoffe aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften jedoch häufig nur schwer oder gar nicht auf den Tablettenpressen zu verarbeiten sind, ist eine Granulierung oftmals unausweichlich.

**[0005]** Viele der eingesetzten Matrixbildner besitzen außerdem keine ausreichende Fähigkeit, um auch als Bindemittel zu fungieren, womit Tabletten mit einer ausreichenden mechanischen Stabilität hergestellt werden können. Dies macht deshalb häufig den Einsatz weiterer Hilfsstoffe nötig, die neben einem stabilen Granulat auch zu Tabletten mit optimalen Eigenschaften führen.

**[0006]** In DE 19729487 oder DE 2357503 werden Bindemittel eingesetzt, die schon geschmolzen sind oder während des Prozesses in den geschmolzenen Aggregatzustand gebracht werden (z.B. Cetylalkohol, Stearylalkohol oder Polyethylenglykol). Dies hat neben dem Nachteil der Aggregatzustandsänderung noch den Nachteil, dass auch die Tabletteneigenschaften nicht zufriedenstellend sind.

**[0007]** In DE 4408326 wird die Herstellung einer Retardtablette mit einem Gehalt an Diclofenac-Na beschrieben. Zur Bildung der Matrix wird die häufig eingesetzte Methylhydroxypropylcellulose verwendet, die den entscheidenden Nachteil mit sich bringt, dass die Herstellung der Granulate mittels Feuchtgranulation in einer Wirbelschicht erfolgt, und somit einen Trocknungsschritt erforderlich macht. Besonders aufwendig ist hierbei die Einstellung der Wirkstofffreisetzung, da dies über eine Zweischichttablette erfolgt.

**[0008]** In DE 3829398 wird eine fixe Arzneimittelkombination beschrieben, bei der zwar auf die Verwendung von Füllstoffen verzichtet werden kann, aber bei der auch als Matrixbildner Stearylalkohol allein und/oder Acrylharze verwendet werden, die in einer Schmelze verarbeitet werden müssen.

**[0009]** EP 097 523 beschreibt die Herstellung retardierter Arzneistoffe, wobei die Wirkstoffe eine Kombination aus Salz und der freien Base darstellen. Bei diesem aufwendigen Verfahren sind mehrere Prozess-Schritte nötig, um das fertige Granulat zu erhalten. So werden die eigentlichen Granulate per herkömmlicher Feuchtgranulation hergestellt, getrocknet und erst dann mit einer geschmolzenen, hydrophoben Komponente, oder einer Mischung aus solchen Bestandteilen, in der Regel handelt es sich dabei um Fettalkohole, gecoatet.

**[0010]** US 5,403,593 beschreibt die Herstellung einer retardierenden Darreichungsform, bei der eine Kombination aus hydrophilen Cellulose-Polymeren und einem Granuliermedium mit einem Schmelzpunkt über 30°C eingesetzt werden. Auch hier wird deutlich, dass eine Vielzahl an Hilfsstoffen nötig ist, um zum einen den gewünschten Granuleffekt zu erreichen und zum anderen die Wirkstofffreisetzung einzustellen. Obwohl dieses Verfahren in einem Apparat durchgeführt werden kann, ist hier ein Abkühlen der Granulate auf Raumtemperatur vor der weiteren Verarbeitung nötig.

**[0011]** DE 4031881 beschreibt zwar das Herstellen eines Granulates, das unter anderem Polyvinylacetat als Thermoplast enthält, aber zum einen wird das Granulat aus einer Schmelze hergestellt, und zum andern dient bei diesem Verfahren der geschmolzene Wirkstoff als Lösungsmittel für den oder die Hilfsstoffe, die die Retardierung bewirken.

**[0012]** In US 5,169,645 wird unter anderem auch die Herstellung von Granulaten mit Wachsen dargestellt, deren Eigenschaften durch Zugabe weiterer Stoffe, wie z.B. Polyvinylacetat, beeinflusst werden können. Hier muss zum

einen das Wachs aufgeschmolzen werden und zum anderen die Eigenschaften wie z.B. die der Freisetzung durch Zugabe weiterer Stoffe eingestellt werden. Ähnlich verhält es sich auch im Patent US 5,000,965, wo das Polyvinylacetat geschmolzen wird und zusätzlich mit Emulsionshilfsstoffen gemischt wird.

[0013] In DE 19729487 wird ein Verfahren zur Herstellung von Wirkstoff-Zubereitungen mit kontrollierter Freisetzung aus einer Matrix beschrieben. Dort erfolgt die Einstellung der Freisetzungscharakteristik mittels einer thermischen Nachbehandlung in der Wirbelschicht. Diese Form der Herstellung ist sehr umständlich, da ein zweiter Arbeitsgang nach dem Granulieren, das Wechseln des Arbeitsgerätes eingeschlossen, nötig ist, bei dem das Granulat nochmals solange erwärmt werden muss, bis die Schmelztemperatur des Bindemittels erreicht ist.

[0014] In EP 0204596 wird die Herstellung von Mikropartikeln durch Extrusion beschrieben. Bei diesem Verfahren ist der Zusatz von nicht hydrophilen Polymeren und einer Mischung von mindestens zwei Lipid-Bindemitteln nötig, was das gesamte Verfahren wiederum sehr aufwendig macht.

[0015] DE 3612212 beschreibt die Herstellung pharmazeutischer Formen durch Extrusion oder Spritzgießen, bei dem das schmelzbare N-Vinylpyrrolidon-Polymerisat eingesetzt wird und gegebenenfalls zusätzliche stickstoff- und/oder sauerstoffhaltige Comonomere einpolymerisiert werden. Verfahrensbedingt kommt es hierbei allerdings zu einer kompletten Durchschmelzung der Mischung.

[0016] Die vorstehend beschriebenen Zubereitungen und Verfahren beinhalten häufig, dass sehr lipophile vollständig durchschmelzende Hilfsstoffe eingesetzt werden. Im flüssigen Aggregatzustand lösen diese sehr lipophilen Hilfsstoffe wie z.B. Wachse Wirkstoffe auf und/oder schließen sie vollständig ein. Während der Freisetzung werden daher lipophile Arzneistoffe, die eine hohe Affinität zu diesen sehr lipophilen Wirkstoffen haben, nicht mehr vollständig freigesetzt.

[0017] Generell ist immer der Nachteil vorhanden, dass sehr lipophile Bereiche existieren, die nicht durch hydrophile Polymere hydrophilisiert sind. In solche Bereiche kann daher kein Wasser eindringen.

[0018] Hinzu kommt, dass diese lipophilen Hilfsstoffe sehr schlecht pressbar sind. Es werden nur niedrige Bruchfestigkeiten erzielt, der Abrieb ist hoch und während der Herstellung tritt Kleben auf, das - wenn überhaupt - nur mit sehr grossen Mengen an Formtrennmitteln zu beheben ist.

[0019] Werden die Schmelzgranulationshilfsmittel der Pulvermischung im geschmolzenen Zustand zugesetzt, so entsteht oft das Problem der gleichmäßigen Verteilung der Schmelze im Pulver. Eine ungleichmäßige Kornstruktur, schlechte Matrizenfüllung und eine ungleichmäßige Freisetzung sind die Folge.

[0020] Obwohl schon eine Menge an Herstellungsmöglichkeiten von Retardarzneiformen bekannt sind, besteht immer noch das Bedürfnis nach einfachen, schnellen und somit kostengünstigen Verfahren, die ein unkompliziertes Arbeiten, sowohl mit wasserlöslichen als auch mit wasserunlöslichen Wirkstoffen, ermöglichen.

[0021] Aufgabe dieser Erfindung war es zum einen, wirkstoffhaltige Granulate mit guten physikalischen Eigenschaften herzustellen, die durch Tablettierung in hochdosierte pharmazeutische Darreichungsformen mit retardierter Wirkstofffreisetzung und guten mechanischen Eigenschaften gebracht werden können. Zum andern sollte das Verfahren kurze Prozess-Zeiten aufweisen, die die Herstellung der Granulate mit relativ geringem technischen Aufwand ermöglicht und sowohl für wasserempfindliche als auch für wasserunempfindliche Wirkstoffe geeignet sind, bei denen auch weitestgehend auf zusätzliche Hilfsstoffe verzichtet werden kann.

[0022] Die Aufgabe wurde erfindungsgemäß gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung einer oralen Darreichungsform mit retardierter Wirkstofffreisetzung enthaltend

- 40 a) eine formulierte Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon
- b) mindestens einen Wirkstoff
- c) gegebenenfalls wasserlösliche Polymere oder nieder- oder hochmolekulare lipophile Zusätze
- d) sowie gegebenenfalls weitere, übliche Hilfsstoffe

45 dadurch gekennzeichnet, daß die Granulierung der Mischung aus a) bis d) oder a) bis c) oder a) und b) und d) oder a) und b) durch Erwärmen auf 40°C bis 130°C erfolgt und das Granulat anschließend nach Zumischung üblicher Hilfsstoffe tablettiert wird.

[0023] Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wird das Prinzip der Schmelzgranulation angewandt und eine formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon dient sowohl als Bindemittel als auch als Matrixbildner, wobei sich die für die Retardierung verantwortliche Matrix erst nach dem Tablettieren ausbildet.

50 Die Besonderheit dieses Verfahrens liegt darin, dass bei der Granulation keine Schmelze vorliegt, sondern lediglich aufgrund der niedrigen Glasübergangstemperatur (Tg) des Polyvinylacetats bereits ab Temperaturen von ca. 35°C die Oberfläche des Polyvinylacetats zu kleben beginnt, und somit ein Granulationseffekt eintritt. Prinzipiell ist das Verfahren unabhängig von den physiko-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffs. Dieser kann wasserlöslich, wasserunlöslich, sauer oder basisch oder niedrig schmelzend sein.

[0024] Gegenstand der Erfindung sind auch die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten oralen Darreichungsformen.

[0025] Bevorzugt werden die Darreichungsformen für pharmazeutische Wirkstoffe eingesetzt. Sie können aber auch

für jeden anderen Wirkstoff, bei dem eine verzögerte Freisetzung erwünscht ist eingesetzt werden.

[0026] Der Wirkstoff oder eine Kombination aus verschiedenen Wirkstoffen wird allein oder mit wasserlöslichen oder niedrigmolekularen lipophilen Zusätzen und/oder mit üblichen Hilfsstoffen und der formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon vorgemischt, vorzugsweise in einem Mischer, und durch Erwärmung auf Temperaturen zwischen 40 bis 130°C, vorzugsweise in einem Bereich von 45 bis 100°C, kontinuierlich oder diskontinuierlich in dem selben Apparat granuliert. Erfahrungsgemäß kann das Granulat auch mittels Extrusion oder in der Wirbelschicht hergestellt werden. Wahlweise kann das noch warme Granulat oder das schon abgekühlte Granulat über ein Zwangssieb, mit Maschenweiten zwischen 0,2 mm und 3,0 mm, gegeben werden und anschließend durch Zugabe von üblichen Tablettierhilfsstoffen, wie z.B. Füllstoffe oder Gleitmittel, zu Tabletten verpresst werden. Die Einstellung der Granulateigenschaften kann vom Fachmann unter anderem über die Parameter Temperatur und Verweilzeit vorgenommen werden. Je höher die Temperatur und die Verweilzeit, desto stärker ist in der Regel der Granulationseffekt und damit desto größer das Korn.

[0027] Zur Erhöhung der Oberflächenfeuchte können der Darreichungsform geringe Wasser- bzw. Lösungsmittelmengen (< 5 %) zugesetzt werden.

[0028] Überraschenderweise können bei dem erfundungsgemäßen Verfahren als Mischer sowohl die vorwiegend zum Vermengen eingesetzten Doppelkonus-, Pflugschar oder V-Mischer eingesetzt werden können, als auch die üblicherweise in der pharmazeutischen Technik zur Granulation eingesetzten Sigma - Kneter, Planeten -Mischkneter, Intensivmischer oder Extruder eingesetzt werden. Die zum Anschmelzen der Oberfläche benötigte Energie kann bei den Mischern wahlweise mittels Reibungswärme oder üblicher Heizmethoden wie z.B. Mantelheizung oder Mikrowellen zugeführt werden. Als besonderer Vorteil hat sich dabei unerwarteterweise ausgezeichnet, dass wie bei bisherigen eingesetzten Verfahren eine Vorrichtung zum Kühlen nicht zwingend notwendig ist, da es sich bei diesem Verfahren um keine Schmelze im herkömmlichen Sinne handelt. Klebeeffekte und Anbackungen an Mischerwerkzeugen oder Mischerwänden treten daher nicht auf.

[0029] Durch den Zusatz an stark quellenden wasserlöslichen Polymeren oder lipophilen Zusatzstoffen kann die Freisetzung in fast beliebigen Grenzen variiert werden, bei gleichzeitig guter Fließfähigkeit der Tablettiermischung, hoher Bruchfestigkeit und niedrigem Abrieb der Tabletten. Durch den Zusatz von niedrigviskosen, nichtquellenden wasserlöslichen Polymeren, wie Polyvinylalkohole, Polyethylenglycole, Polyoxyethylen-Polyoxypropyle-Blockpolymerate, Polyvinylpyrrolidone sowie Derivate, Vinylacetat-Vinylpyrrolidon-Copolymere, vorzugsweise Polyethylenglykolen, Polyvinylpyrrolidonen, Vinylacetat-Vinylpyrrolidon-Copolymeren oder Maltodextrinen, kann die Wirkstofffreisetzung beschleunigt werden.

[0030] Diese Zusatzstoffe werden in Konzentrationen von 1 bis 40 %, bevorzugt von 2 bis 30 % bezogen auf das Tablettengesamtgewicht eingesetzt. Dies ist erforderlich bei sehr niedrig dosierten Wirkstoffen, wo die zum Gerüstaufbau erforderliche Menge an formulierter Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon eine zu starke Retardierung mit sich bringt. Ferner auch bei schwerlöslichen Wirkstoffen, bei denen niedrige Mengen an Retardierungsmittel zwar zu einer verzögerten Freisetzung führen, aber der Gerüstaufbau unvollständig ist, starken Schwankungen unterliegt und die mechanische Stabilität der Tabletten unzureichend ist. Dies ist insbesondere der Fall wenn der Wirkstoff schlecht pressbar ist.

[0031] Die schlechte Fließfähigkeit des Wirkstoffes kann dann durch geringe Mengen an formulierter Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon nicht entscheidend verbessert werden. Die Erhöhung des Anteils an Retardierungsmittel verbessert diese Eigenschaften, führt dann aber zu einer zu stark retardierten Freisetzung. Das wasserlösliche nicht quellende Polymer beschleunigt die Freisetzung und stabilisiert diese gegen äußere Einflüsse. Auch die Reproduzierbarkeit ist sehr viel besser. Die üblichen Tablettierhilfsstoffe wie Lactose, Calciumphosphate, Sorbit, Mannit, mikrokristalline Cellulose oder Stärke sind hierzu nicht oder nicht ausreichend in der Lage. Wahrscheinlich führt eine Wechselwirkung des wasserlöslichen Polymers mit einer formulierten Mischung aus den Polymeren Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon zu der sehr stabilen, pressdruckunabhängigen und reproduzierbaren Freisetzung. Auch die Bruchfestigkeit der Tabletten und der Abrieb zeigen ausgezeichnete Werte, oft sogar höher als ohne Zumischung wasserlöslicher Polymere.

[0032] Wasserlösliche aber quellende, hochviskose Polymere führen überraschenderweise zu einer langsameren Freisetzung. Es wäre zu erwarten gewesen, daß das inerte Gerüst durch das quellende Polymer zerstört wird und der Wirkstoff schneller freigesetzt wird. Daß dies nicht eintritt liegt wahrscheinlich an der großen Elastizität der formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon. Die sich in den Poren des Gerüstes bildende hochviskose Lösung aus dem wasserlöslichen, quellenden Polymer blockiert diese und verlangsamt so die Diffusion des Wirkstoffes nach außen. Die Freisetzung ist häufig stärker verlangsamt als durch die beiden Komponenten alleine. Es ist eine synergistische Wirkung vorhanden. Hinzu kommt, daß auch die initiale Freisetzung durch eine Gelbildung an der Oberfläche reduziert wird und das Freisetzungsprofil dadurch "linearisiert" wird. Die mechanischen Eigenschaften der Tabletten bleiben auf einem sehr hohen Niveau.

[0033] Als wasserlösliche quellende Polymere können eingesetzt werden: Alginat, Pektine, Galactomannane, Carrageenane, Dextran, Curdlan, Pullulan Gellan, Chitin, Gelatine, Xanthane, Hemicellulosen, Cellulosederivate wie Me-

thylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Stärkederivate wie Carboymethylstärke, abgebaute Stärke, Maltodextrine, Polyacrylsäure, Polymethacrylsäure, Acrylsäure-Methacrylsäure-Copolymere, Polyvinylalkohole, hochmolekulare Polyethylenglykole, Polyoxyethylen-Polyoxypropyle-Blockpolymerisate, hochmolekulare Polyvinylpyrrolidone sowie Derivate davon.

- 5 [0034] Das Verhältnis Wirkstoff zu Retardierungsmittel beträgt zwischen 5 : 95 und 85 : 15.
- [0035] Eine Verstärkung der Retardwirkung kann auch durch feinteilige lipophile Zusatzstoffe erfolgen. Hierbei lagern sich diese Zusatzstoffe in die Poren und Kanäle des Gerüstes aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon und blockieren diese. Es ist wichtig, daß diese Stoffe in kleiner Korngröße eingesetzt werden, da sie in grober Form keine bzw. nur eine geringe Wirkung entfalten. Als lipophile Zusatzstoffe können sowohl Polymere als auch niedermolekulare Verbindungen verwendet werden. Bevorzugt sind allerdings die Polymere.
- 10 [0036] Zu diesen Zusatzstoffen zählen: Cellulosederivate wie Ethylcellulose, Celluloseacetat, Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetatsuccinat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Acrylatester-Methacrylatester-Copolymerisate insbesondere Methylmethacrylat-Ethylacrylat-Copolymere, Ammonio-Methacrylate-Copolymer Typ A und Typ B, Methacrylsäure-Acrysäureester-Copolymere insbesondere Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymere, Fettalkohole wie Stearylalkohol, Fettsäuren wie Stearinsäure, Fettsäureester und Fettalkoholester, Glyceride, Wachse, Lecithin.
- 15 [0037] Als wasserlösliche Zusatzstoffe können die folgenden eingesetzt werden:  
Polyvinylalkohole, Polyethylenglykole, Polyoxyethylen-Polyoxypropyle-Blockpolymerisate, Polyvinylpyrrolidone sowie Derivate, Vinylacetat-Vinylpyrrolidon-Copolymere, vorzugsweise Polyethylenglykolen, Polyvinylpyrrolidonen, Vinylacetat-Vinylpyrrolidon-Copolymeren oder Maltodextrinen, sowie Salze davon.
- 20 [0038] Diese Zusatzstoffe werden in Konzentrationen von 1 bis 40 %, bevorzugt von 2 bis 30 % bezogen auf das Tablettengesamtgewicht eingesetzt.
- [0039] In den erfindungsgemäßen Zubereitungen liegt die formulierte Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon in Konzentrationen von 10 bis 80 %, vorzugsweise von 20 bis 60 % vor. Die Molekulargewichte von Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon liegen jeweils zwischen 20000 und 1000000.
- 25 [0040] Das Verhältnis von Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon in der formulierten Mischung liegt zwischen 6:4 bis 9:1, vorzugsweise 8:2. Diese Formulierung ist so ausgelegt, dass das Polyvinylpyrrolidon feinst im Polyvinylacetat verteilt ist.
- 30 [0041] Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen umfassen orale Darreichungsformen wie Tabletten, Extrudate, Pellets oder Granulate.
- [0042] Kleinere Formlinge wie beispielsweise Pellets oder Mikrotabletten können auch in Kapseln eingebracht werden.
- 35 [0043] Darreichungsformen dieser Erfindung zeichnen sich dadurch aus, dass zusätzliche Hilfsstoffe nicht zwingend notwendig sind und folglich feste Arzneiformen mit hohem Wirkstoffgehalt hergestellt werden können. Werden dennoch Hilfsstoffe verwendet, um bestimmte Eigenschaften einzustellen, so handelt es sich um Stoffe aus der Klasse der Füllstoffe wie z.B. Milchzucker, Cellulosepulver, Mannit, Calciumdiphosphat oder verschiedene Stärken, Silikate sowie Spreng- und Adsorptionsmittel, Schmiermittel, Fließmittel, Farbstoffe, Stabilisatoren wie Antioxidantien, Netzmittel, Konservierungsmittel, Formentrennmittel, Aromen oder Süßstoffe, bevorzugt um Füllstoffe.
- 40 [0044] Als Schmiermittel können Stearate von Aluminium, Calcium, Magnesium und Zinn, sowie Magnesiumsilikat, Silikone und ähnliche verwendet werden.
- [0045] Fließmittel können beispielsweise sein, Talk oder kolloidales Siliciumdioxid.
- [0046] Bindemittel sind z.B. mikrokristalline Cellulose.
- 45 [0047] Sprengmittel können sein quervernetztes Polyvinylpyrrolidon oder quervernetzte Natriumcarboxymethylstärke. Stabilisatoren können sein Ascorbinsäure oder Tocopherol.
- [0048] Als Füllstoffe können z.B. anorganische Füllstoffe wie Oxide von Magnesium, Aluminium, Silicium, Titan- oder Calciumcarbonat, Calcium- oder Magnesiumphosphate oder organische Füllstoffe wie Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit zugesetzt werden.
- 50 [0049] Farbstoffe sind z.B. Eisenoxide, Titandioxid, Triphenylmethanfarbstoffe, Azofarbstoffe, Chinolinfarbstoffe, Indigotinfarbstoffe, Carotinoide, um die Darreichungsformen einzufärben, Opakisierungsmittel wie Titandiodid oder Talcum, um die Lichtdurchlässigkeit zu erhöhen und um Farbstoffe einzusparen.
- [0050] Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können jeden Wirkstoff für den eine verzögerte Freisetzung erwünscht ist enthalten.
- [0051] Bevorzugt werden als Wirkstoffe Nahrungsergänzungs- oder Zusatzstoffe, Vitamine, Mineralstoffe oder Spurenelemente, insbesondere bevorzugt aber pharmazeutische Wirkstoffe eingesetzt.
- 55 [0052] Pharmazeutische Formulierungen der oben genannten Art können durch Verarbeiten der beanspruchten Verbindungen mit pharmazeutischen Wirkstoffen nach herkömmlichen Methoden und unter Einsatz bekannter und neuer Wirkstoffe erhalten werden. Die Wirkstoffe können dabei aus jedem Indikationsgebiet kommen.
- [0053] Als Beispiele seien hier die folgenden genannt:

Benzodiazepine, Antihypertensiva, Vitamine, Cytostatika, Anästhetika, Neuroleptika, Antidepressiva, Antibiotika, Antimykotika, Fungizide, Chemotherapeutika, Urologika, Thrombozytenaggregationshemmer, Sulfonamide, Spasmolytika, Hormone, Immunglobuline, Sera, Schilddrüsentherapeutika, Psychopharmaka, Parkinsonmittel und andere Antihyperkinetika, Ophthalmika, Neuropathiepräparate, Calciumstoffwechselregulatoren, Muskelrelaxantia, Narkosemittel, Lipidsenker, Lebertherapeutika, Koronarmittel, Kardiaka, Immuntherapeutika, regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe, Hypnotika, Sedativa, Gynäkologika, Gichtmittel, Fibrinolytika, Enzympräparate und Transportproteine, Enzyminhibitoren, Emetika, Durchblutungsfördernde Mittel, Diuretika, Diagnostika, Corticoide, Cholinergika, Gallenwegstherapeutika, Antiasthmatische, Broncholytica, Betarezeptorenblocker, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer, Arteriosklerosemittel, Antiphlogistika, Antikoagulatia, Antihypotonika, Antihypoglykämika, Antihypertonika, Antifibrinolytika, Antiepileptika, Antiemetika, Antidota, Antidiabetika, Antiarrhythmika, Antianämika, Antiallergika, Anthelmintika, Analgetika, Analeptika, Aldosteronantagonisten, Abmagerungsmittel.

**[0054]** Überraschenderweise eignet sich jeder Wirkstoff, der sich bei den vorgegebenen Temperaturen nicht zersetzt und dessen mittlere Partikelgröße in einem Bereich zwischen 20 und 700 µm liegt, vorzugsweise aber in einem Bereich zwischen 30 und 500 µm.

**[0055]** Die Tablettenform kann in weiten Grenzen variiert werden. So sind gewölbte, biplane, runde, kantige Tabletten herstellbar wie auch oblong- oder football-shape-Formen. Die Größe wird nach oben limitiert durch die Schluckbarkeit nach unten durch maschinenbauliche Grenzen. Übliche Tabletengrößen liegen zwischen 1 und 16 mm, vorzugsweise zwischen 2 und 13 mm Durchmesser.

**[0056]** Daneben lassen sich auch Zwei- oder Mehrschichttabletten herstellen, bei denen eine Schicht die gesamte Dosis an Wirkstoff enthält oder zumindest sehr wirkstoffreich ist, während die andere Schicht sehr reich ist an der Kombination Polyvinylacetat-Polyvinylpyrrolidon. Dadurch kann zusätzlich die Wirkstofffreisetzung gezielt beeinflußt werden. Es ist sogar möglich, unter Verwendung von zwei oder mehreren Wirkstoffen diese mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten freizusetzen, indem sie völlig oder zum größten Teil getrennt in einzelne Schichten eingearbeitet werden.

**[0057]** Neben der formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon können zusätzlich retardierende Hilfsstoffe zugegeben werden. Die Zugabe kann wahlweise sowohl vor als auch nach der Granulation erfolgen.

**[0058]** Die Kombination der beiden Polymere Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon ermöglicht mittels des gewählten Verfahrens die Herstellung eines Granulats in einem "Eintopf-System", wobei auf den Zusatz jeglicher Lösemittel verzichtet werden kann, und weder eine zusätzliche thermische Nachbehandlung erforderlich ist, noch ein Coaten der Tabletten. Ein weiterer Vorteil liegt auch darin, dass bekanntermaßen schwer tabletierbare Wirkstoffe auf einfache Art und Weise verarbeitet werden können.

**[0059]** Die besonderen Vorteile der hergestellten Granulate zeigen sich direkt bei dem bekanntermaßen schwer zu verarbeitenden Paracetamol (Typ fine crystals) in den Granulateigenschaften. Aufgrund des deutlich besseren Fließverhaltens zeigt sich der erste Vorteil der aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon im Verhältnis 8:2 (Kollidon SR) mittels Schmelzgranulation hergestellten Granulate gegenüber den häufig verwendeten sonstigen Matrixbildnern.

Tabelle 1

Fließeigenschaften von Paracetamol-Granulat			
	Zusammensetzung Granulat	Böschungswinkel	Auslaufzeit
40	Paracetamol/Kollidon SR (1:1) <sup>1</sup>	32,9°	7,84s
45	Paracetamol/Methocel K 15M (1:1) <sup>1</sup>	48,2°	stockt
	Paracetamol/Stearylalkohol (1:1) <sup>2</sup>	45,6°	stockt
50	Paracetamol/Kollidon SR (1:1) <sup>3</sup>	34,2°	stockt

<sup>1</sup> Granulation im Stephan-Mischer Typ UMC5 electronic (Fa. A. Stephan u. Söhne)  
Parameter: 85°C (Mantelheizung), 12,5 min, 650 rpm

<sup>2</sup> Granulation im Intensivmischer (Diosna V20)  
Parameter: 12,5 min

<sup>3</sup> Physikalische Mischung

**[0060]** Die Bestimmung des Böschungswinkels erfolgte nach der Pfrengle-Methode gemäß DIN 53916.

**[0061]** Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen weisen gute Bruchfestigkeiten und Gewichtseinheitlichkeiten der aus den Granulaten hergestellten Tabletten auf. Aus den deutlich schlechteren Granulateigenschaften der Kombination Paracetamol/Methocel K 15M resultieren die doppelt so große relative Standardabweichung der Tablettenmassen sowie die schlechten Bruchfestigkeiten. Um die Tabletteneigenschaften zu verbessern mußten daher häufig zusätzlich Bindemittel und gut pressbare Füllstoffe zugesetzt werden.

Tabelle 2

Eigenschaften von Paracetamol-Tabletten				
	Zusammensetzung Tabletten	Bruchfestigkeit	Gewicht	srel
5	Paracetamol/Kollidon SR (1:1) <sup>1</sup>	175N	319,0 mg	0,4 %
10	Paracetamol/Methocel K 15M (1:1) <sup>1,2</sup>	112N	320,5 mg	0,8 %
	Paracetamol/Stearylalkohol (1:1) <sup>1,2</sup>	53N	311,8 mg	0,6 %

<sup>1</sup> Tablettierung auf einer Korsch Exzenterpresse (Typ Ek0)

Hilfsstoff: 0,5 % Magnesiumstearat

Stempel: 10 mm, facettiert; Presskraft: 18kN

<sup>2</sup> zusätzliche Hilfsstoffe: 1,0 % Aerosil 200

- 15 [0062] Die Tabletteneigenschaften (Bruchfestigkeit und Tablettengewicht) wurden mit einem Tablettenprüfautomaten der Fa. Kraemer (Typ HT-TMB) ermittelt.
- [0063] Bei der Verwendung einer formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon werden ohne den Zusatz weiterer Füllstoffe hervorragende Tabletteneigenschaften, selbst bei schwer tablettierbaren Produkten, erzielt.
- 20 [0064] Im Gegensatz zu den herkömmlichen Methoden können mit der erfindungsgemäßen Methode durch einfaches Handling Retardtabletten hergestellt werden, die sich durch gute mechanische Eigenschaften und ein leicht einstellbares Freisetzungsvorhalten auszeichnen.

#### Beispiel 1

- 25 [0065] 400 g einer Kollidon SR/Paracetamol Mischung, die sich aus 50 % Kollidon SR und 50 % Paracetamol zusammensetzt, wurden in einem Stephan-Mischer mit Mantelheizung vorgemischt und bei verschiedenen Temperaturen (70 bis 85°C) bei einer Drehzahl von 650 rpm verschieden lange granuliert. Anschließend wurde das noch warme Granulat über ein 1-mm-Sieb gegeben, was zu einem sehr homogenen Granulat führt. Nach dem Zumischen von 0,5 % Magnesiumstearat wurden auf einer Exzenterpresse Korsch Ek0 10-mm-Tabletten mit Facette hergestellt.
- 30 [0066] Tabelle 3 zeigt die Abhängigkeit der Granulatkorngröße von der Granuliertemperatur und der Verweilzeit, wobei erwartungsgemäß mit längerer Granulierzeit und höherer Granuliertemperatur bessere Granuliereffekte erzielt werden.

35 Tabelle 3 Abhängigkeit der mittleren Korngröße von der Granulier-temperatur und der Granulierzeit

40 Granulierzeit [min]	Granuliertemperatur [°C]		
	75	80	85
7,5	147,4 µm	146,2 µm	279,2 µm
12,5	157,6 µm	164,6 µm	391,8 µm
17,5	179,7 µm	296,8 µm	416,6 µm

- 50 [0067] Die mittlere Korngröße wurde mittels Laserbeugung ermittelt. Angegeben ist der D[4,3]-Wert.

#### Beispiel 2

- 55 [0068] 400 g einer Kollidon SR/Paracetamol Mischung, die sich aus 50 % Kollidon SR und 50 % Paracetamol zusammensetzt, wurden in einem Stephan-Mischer mit Mantelheizung vorgemischt und bei ca. 80°C bei einer Drehzahl von 650 rpm 12,5 min lang granuliert. Das eingesetzte Paracetamol wurde zuvor fraktioniert, um den Einfluss der Wirkstoffkorngröße auf die Granulation zu ermitteln. Das noch warme Granulat wird über ein 1-mm-Sieb gegeben, was zu einem sehr homogenen Granulat führt. Nach dem Zumischen von 0,5 % Magnesiumstearat wurden auf einer

## EP 1 166 776 A2

Exzenterpresse Korsch Ek0 10-mm-Tabletten mit Facette hergestellt.

**[0069]** Tabelle 4 zeigt, dass selbst kleine Wirkstoffpartikel noch problemlos granuliert werden können, und das es nicht, wie eventuell vermutbar, zu einer Abpuderung der Polymerpartikel kommt und so eine Granulation verhindert wird.

5

Tabelle 4

Abhängigkeit der mittleren Korngröße von der mittleren Korngröße des Wirkstoffs		
	Mittlere Korngröße Wirkstoff [ $\mu\text{m}$ ]      Mittlere Korngröße Granulat [ $\mu\text{m}$ ]	
10	58,0	182,6
	63,1	178,3
	92,8	287,9
15	116,8	502,2
	179,4	590,2
	412,2	640,1
20	557,6	655,3
	685,2	672,7
	930,9	707,1

**[0070]** Die mittlere Korngröße wurde mittels Laserbeugung ermittelt. Angegeben ist der D[4,3]-Wert.

**[0071]** Tabelle 5 zeigt, dass trotz deutlicher Unterschiede bei der Ausgangsware die Bruchfestigkeit nur geringfügig beeinflusst wird.

Tabelle 5

Abhängigkeit der Bruchfestigkeit von der mittleren Korngröße des Wirkstoffs		
	Mittlere Korngröße Wirkstoff [ $\mu\text{m}$ ]      Bruchfestigkeit [N]	
30	58,0	157
	63,1	148
	92,8	148
35	116,8	170
	179,4	183
	412,2	161
40	557,6	167
	685,2	159
	930,9	156

45

**[0072]** Die Bruchfestigkeit wurde mit einem Tablettenprüfautomaten der Fa. Kraemer (Typ HT-TMB) ermittelt.

**[0073]** Tabelle 6 zeigt die Wirkstofffreisetzung von Tabletten nach der Paddle-Methode in VE-Wasser bei 37°C über 16 h.

Tabelle 6

Abhängigkeit der Wirkstoff-Freigabe von der mittleren Korngröße		
Zeit [h]	Freigesetzter Wirkstoff [%]	
	Mittlere Korngröße Granulat = 178 $\mu\text{m}$ (Wirkstoff = 63 $\mu\text{m}$ )	Mittlere Korngröße Granulat = 590 $\mu\text{m}$ (Wirkstoff = 179 $\mu\text{m}$ )
0,5	12,5	13,4
1,0	17,8	18,8

Tabelle 6 (fortgesetzt)

Abhängigkeit der Wirkstoff-Freigabe von der mittleren Korngröße		
Zeit [h]	Freigesetzter Wirkstoff [%]	
	Mittlere Korngröße Granulat = 178 µm (Wirkstoff = 63 µm)	Mittlere Korngröße Granulat = 590 µm (Wirkstoff = 179 µm)
1,5	21,5	23,0
2,0	25,1	26,4
3,0	31,2	30,0
4,0	35,0	33,6
6,0	40,4	40,3
8,0	44,2	44,7
12,0	50,7	52,2
16,0	58,1	57,9

Beispiel 3

[0074] 400 g einer Kollidon SR/Theophyllin Mischung, die sich aus

- a) 50 % Kollidon SR und 50 % Theophyllin  
 b) 43,75 % Kollidon SR und 56,25 % Theophyllin  
 c) 37,5 % Kollidon SR und 62,5 % Theophyllin  
 d) 25 % Kollidon SR und 75 % Theophyllin

zusammensetzt, wurden in einem Stephan-Mischer mit Mantelheizung vorgemischt und bei ca. 85°C bei einer Drehzahl von 650 rpm 12,5 min lang granuliert. Anschließend wurde das noch warme Granulat über ein 1-mm-Sieb gegeben, was jeweils zu einem homogenen Granulat führte. Nach dem Zumischen von 0,5 % Magnesiumstearat und 1 % Aerosil 200 wurden auf einer Rundlaufpresse (Korsch PH 106) 10-mm-Tabletten mit Facette hergestellt. Die Freisetzung erfolgt analog Beispiel 2.

[0075] Tabelle 7 zeigt deutlich den Einfluss der Kollidon SR-Menge sowohl auf die Wirkstofffreisetzung als auch auf die Bruchfestigkeit.

Tabelle 7

Eigenschaften von Theophyllin-Tabletten		
Zusammensetzung Tabletten	Bruchfestigkeit	t <sub>50</sub> -Wert
a <sup>1</sup>	220N	>16 h
b <sup>1</sup>	202N	15,2 h
c <sup>1</sup>	186N	12,3 h
d <sup>1</sup>	153N	11,6 h

<sup>1</sup> Tablettierung auf einer Korsch Rundlaufpresse (Korsch PH 106)

Hilfsstoffe: 1,0 % Aerosil 200; 0,5 % Magnesiumstearat

Stempel: 10 mm, facettiert; Presskraft: 18kN

[0076] Die Bruchfestigkeit wurde mit einem Tablettenprüfautomaten der Fa. Kraemer (Typ HT-TMB) ermittelt. Zur Ermittlung der t<sub>50</sub>-Zeit wurden die Tabletten über 16 h freigesetzt (Paddle-Methode; Prüfmedium: 0 bis 2 h: 0,1N HCl, 2 bis 16 h: Phosphatpuffer pH 6,8; Prüftemperatur: 37°C).

Beispiel 4

[0077] 400 g einer Kollidon SR/Coffein/Alginat Mischung, die sich aus 47,5 % Kollidon SR, 47,5 % Paracetamol und 5 % Alginat zusammensetzt, wurden in einem Schnellmischer mit Mantelheizung (Typ Gral Collette) vorgemischt und

## EP 1 166 776 A2

bei einer Temperatur von ca. 85°C bei einer granuliert. Anschließend wurde das noch warme Granulat über ein 1-mm-Sieb gegeben, was jeweils zu einem homogenen Granulat führte. Nach einer Granulierzeit von ca. 10 min wird das Granulat über ein 1-mm-Sieb gegeben und nach dem zumischen von 0,5 % Magnesiumstearat wurden auf einer Excenterpresse (Korsch Ek0) 10-mm-Tabletten mit Facette hergestellt.

**[0078]** Die Tabletten weisen schon bei 10kN Preßkraft eine Bruchfestigkeit von ca. 160N auf.

### Beispiel 5

**[0079]** Dass eine Retardwirkung erst nach dem Tablettieren erzielt wird, wurde anhand des folgenden Versuches (Kollidon SR/Paracetamol 1:1) durch die Freisetzung von

- a) der physikalischen Mischung
- b) den Granulaten (Stephan-Mischer: 650 rpm, 85°C, 12,5 min)
- c) Tabletten hergestellt aus der physikalischen Mischung (10 mm, Facette; Presskraft: 18kN)
- d) Tabletten hergestellt aus den Granulaten (10 mm, Facette; Presskraft: 18kN)

nachgewiesen.

**[0080]** Tabelle 8 zeigt das sowohl bei der physikalischen Mischung, als auch bei den Schmelzgranulaten keine Retardwirkung vorhanden ist. Ein Effekt ist erst nach der Tablettierung erkennbar, wobei bei der aus dem Schmelzgranulat hergestellten Tablette die Freisetzung noch stärker verzögert ist. Dieses Ergebnis zeigt, dass das erfundungsgemäße Verfahren der Schmelzgranulation mit der formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon, vorzugsweise im Verhältnis 8:2, den Retardierungseffekt in der Tablette deutlich verstärkt.

Tabelle 8

Abhängigkeit der Wirkstoff-Freigabe von der Darreichungsform				
Zeit [h]	Freigesetzter Wirkstoff [%]			
	Physikalische Mischung	Granulat (650 rpm, 85°C, 12,5 min)	Tablette vom Tablette Granulat <sup>1</sup>	Tablette von physikalischer Mischung <sup>1,2</sup>
0,5	99,8	100,1	10,6	11,5
1,0			15,4	18,0
1,5			18,4	20,9
2,0			21,4	25,0
3,0			24,0	29,9
4,0			27,5	31,8
6,0			32,9	28,4
8,0			33,5	44,4
12,0			41,6	52,7
16,0			47,7	58,3

<sup>1</sup> Tablettierung auf einer Korsch Excenterpresse (Typ Ek0)

Hilfsstoff: 0,5 % Magnesiumstearat

Stempel: 10 mm, facettiert; Presskraft: 18kN

<sup>2</sup> zusätzliche Hilfsstoffe: 1,0 % Aerosil 200

**[0081]** Die Wirkstofffreisetzung der Tabletten wurde nach der Paddle-Methode in VE-Wasser bei 37°C über 16 h durchgeführt.

### Beispiel 6

**[0082]** Eine Kollidon SR/Coffein Mischung, die sich aus 50 % Kollidon SR und 50 % Coffein zusammensetzt, wurde in einem Taumelmischer (Fa. Turbula, Typ T 10B) gemischt. Die Mischung wurde in einem Einschneckenextruder (Fa. Haake, Typ Rheocord 90) bei einer Temperatur von 50°C zu einer homogenen Masse geknetet. Mittels einer Schneid-

## EP 1 166 776 A2

vorrichtung wurden die Stränge zu einem Granulat geschnitten, das nochmals über ein 1-mm-Sieb gegeben wird und nach dem zumischen von 0,5 % Magnesiumstearat auf einer Exzenterpresse (Korsch Ek0) zu 10-mm-Tabletten mit Facette verpreßt wird.

5

Tabelle 9

10

Vergleich der mittleren Korngröße der physikalischen Mischung zum Granulat	
	Coffein / Kollidon SR (1:1)
Mittlere Korngröße physikalische Mischung	80,23 µm
Mittlere Korngröße Granulat	553,88 µm

[0083] Die mittlere Korngröße wurde mittels Laserbeugung ermittelt. Angegeben ist der D[4,3]-Wert.

15

Vergleichsbeispiel Hydroxypropylmethylcellulose

20

[0084] 400 g einer Methocel K15M/Paracetamol Mischung, die sich aus 50 % Methocel K15M und 50 % Paracetamol zusammensetzt, wurden in einem Stephan-Mischer mit Mantelheizung vorgemischt und bei ca. 85°C bei einer Drehzahl von 650 rpm 12,5 min lang granuliert. Die noch warme Mischung wird über ein 1-mm-Sieb gegeben. Nach dem Zumischen von 0,5 % Magnesiumstearat und 1 % Aerosil 200 wurden auf einer Exzenterpresse Korsch Ek0 10-mm-Tabletten mit Facette hergestellt.

[0085] Zu dem nicht vorhandenen Granulationseffekt kommen die deutlich schlechteren Fließeigenschaften hinzu, sowie die schlechteren Tabletteneigenschaften. Durch das spröde Paracetamol kommt es anstelle einer Granulation sogar zu einer Kornverkleinerung, infolge Kristallbruches.

25

Tabelle 10

30

Vergleich der Granulat- und Tabletteneigenschaften		
	Paracetamol/Kollidon SR (1:1) <sup>1,2</sup>	Paracetamol/ Methocel K 15M (1:1) <sup>1,2,3</sup>
Korngröße D[4,3] [µm] (physik. Mischung)	115,91	154,97
Korngröße D[4,3] [µm] (Granulat)	539,17	139,34
Böschungswinkel [°]	32,90	48,20
Auslaufzeit [s]	7,84	stockt
Bruchfestigkeit [N]	175,00	112,00
Gewicht [mg] (srel [%])	319 (0,4)	320,5 (0,8)
t <sub>50</sub> -Wert [h]	>16	12,9

<sup>1</sup> Granulation im Stephan-Mischer Typ UMC5 electronic (Fa. A. Stephan u. Söhne) Parameter: 85°C (Mantelheizung), 12,5 min, 650 rpm

<sup>2</sup> Tablettierung auf einer Korsch Exzenterpresse (Typ Ek0)

Hilfsstoff: 0,5 % Magnesiumstearat

Stempel: 10 mm, facettiert; Presskraft: 18kN

45

<sup>3</sup> zusätzliche Hilfsstoffe: 1,0 % Aerosil 200

50

[0086] Die mittlere Korngröße wurde mittels Laserbeugung ermittelt. Angegeben ist der D[4,3]-Wert. Die Bestimmung des Böschungswinkels erfolgte nach der Pfrengle-Methode gemäß DIN 53916. Die Tabletteneigenschaften wurden mit einem Tablettenprüfautomaten der Fa. Kraemer (Typ HT-TMB) ermittelt. Zur Ermittlung der t<sub>50</sub>-Zeit wurden die Tabletten über 16 h bei 37°C in VE-Wasser freigesetzt (Paddle-Methode).

Vergleichsbeispiel Stearylalkohol

55

[0087] Zu dem im Intensivmischer vorgelegtem Paracetamol wird der geschmolzene Stearylalkohol zugegeben und 12,5 min granuliert. Das abgekühlte Granulat wird über ein 1-mm-Sieb gegeben. Nach dem Zumischen von 0,5 % Magnesiumstearat und 1 % Aerosil 200 wurden auf einer Exzenterpresse Korsch Ek0 10-mm-Tabletten mit Facette hergestellt.

[0088] Zu dem schlechten Fließverhalten kommen die deutlich schlechteren Tabletteneigenschaften hinzu. Das Ta-

blettieren mit 18kN Presskraft war unter den gleichen Bedingungen wie bei dem Beispiel 1 nur bedingt möglich, da jede 2. Tablette gedeckelt aus der Matrize kommt. Die intakten Tabletten weisen eine geringe Bruchfestigkeit und eine Friabilität von 100 % auf.

5

Tabelle 11

10

Vergleich der Granulat- und Tabletteneigenschaften		
	Paracetamol/Kollidon SR (1:1) <sup>1,3</sup>	Paracetamol/ Stearylalkohol (1:1) <sup>2,3,4</sup>
Böschungswinkel [°]	32,9	45,57
Auslaufzeit [s]	7,84	stockt
Bruchfestigkeit [N]	175	53
Gewicht [mg] (srel [%])	319 (0,4)	311,8 (0,6)
t <sub>50</sub> -Wert [h]	>16	4,8

<sup>1</sup> Granulation im Stephan-Mischer Typ UMC5 electronic (Fa. A. Stephan u. Söhne) Parameter: 85°C, 12,5 min, 650 rpm

<sup>2</sup> Granulation im Intensivmischer (Diosna V20), 12,5 min

<sup>3</sup> Tablettierung auf einer Korsch Exzenterpresse (Typ Eko)

Hilfsstoff: 0,5 % Magnesiumstearat

Stempel: 10 mm, facettiert; Presskraft: 18kN

<sup>4</sup> zusätzliche Hilfsstoffe: 1,0 % Aerosil 200

20

**[0089]** Die Bestimmung des Böschungswinkels erfolgte nach der Pfrengle-Methode gemäß DIN 53916. Die Tabletteneigenschaften wurden mit einem Tablettenprüfautomaten der Fa. Kraemer (Typ HT-TMB) ermittelt. Zur Ermittlung der t<sub>50</sub>-Zeit wurden die Tabletten über 16 h bei 37°C in VE-Wasser freigesetzt (Paddle-Methode).

25

#### Patentansprüche

- 30 1. Verfahren zur Herstellung einer oralen Darreichungsform mit retardierter Wirkstofffreisetzung enthaltend
- a) eine formulierte Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon
  - b) mindestens einen Wirkstoff
  - c) gegebenenfalls wasserlösliche Polymere oder nieder- oder hochmolekulare lipophile Zusätze
  - d) sowie gegebenenfalls weitere, übliche Hilfsstoffe
- 35 dadurch gekennzeichnet, daß die Granulierung der Mischung aus a) bis d) oder a) bis c) oder a) und b) und d) oder a) und b) durch Erwärmen auf 40°C bis 130°C erfolgt.
- 40 2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis Polyvinylacetat zu Polyvinylpyrrolidon 6 : 4 bis 9 : 1 beträgt.
- 45 3. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Kombination Wirkstoff : Retardierungsmittel in einem Verhältnis von 5:95 bis 85:15 eingesetzt wird.
- 50 4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon jeweils ein Molekulargewicht von 20000 bis 1000000 aufweisen.
- 55 5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Granulierung der Mischung durch Erwärmen auf 45 bis 100°C erfolgt.
6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Korngröße der eingesetzten Wirkstoffe in einem Bereich von 20 bis 700 µm liegt.
7. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß als übliche Hilfsstoffe Füllstoffe, Spreng- und Adsorptionsmittel, Schmiermittel, Fließmittel, Farbstoffe, Stabilisatoren, Antioxidantien, Netzmittel, Konservierungsmittel, Formtrennmittel, Aromen oder Süßstoffe eingesetzt werden.

8. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet, daß** als Hilfsstoffe Füllstoffe wie, Milchzucker, Cellulosepulver, Mannit, Calciumdiphosphat oder Stärke eingesetzt werden.
9. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet, dass** zur Herstellung des Granulats das Verfahren der Mischgranulation, Wirbelschichtgranulation oder Extrusionsgranulation eingesetzt werden kann.
10. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Herstellung sowohl kontinuierlich als auch diskontinuierlich erfolgen kann.
11. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Weiterverarbeitung der Granulate, vornehmlich die Zwangssiebung sowohl im warmen Zustand, als auch im erkalteten Zustand erfolgen kann.
15. 12. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, **dadurch gekennzeichnet, dass** neben der formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon weitere retardierende Hilfsstoffe vor, während oder nach der Granulation eingesetzt werden können.
20. 13. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, **dadurch gekennzeichnet, dass** zur weiteren Modifizierung der Freisetzung wasserlösliche, wasserlösliche stark quellende oder lipophile Hilfsstoffe eingesetzt werden.
25. 14. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, **dadurch gekennzeichnet, dass** als wasserlösliche stark quellende Stoffe Alginate, Pektine, Galactomannane, Carrageenane, Dextran, Curdlan, Pullulan Gellan, Chitin, Gelatine, Xanthane, Hemicellulosen, Cellulosederivate wie Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Stärkederivate wie Carboxymethylstärke, abgebaute Stärke, Maltodextrine, Polyacrylsäure, Polymethacrylsäure, Acrylsäure-Methacrylsäure-Copolymere, Polyvinylalkohole, hochmolekulare Polyethylenglykole, Polyoxoethylen-Polyoxoxygen-Blockpolymerisate, hochmolekulare Polyvinylpyrrolidone sowie Derivate davon eingesetzt werden.
30. 15. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, **dadurch gekennzeichnet, dass** als lipophile Stoffe Fettalkohole wie Stearylalkohol, Fettsäuren wie Stearinsäure, Glyceride, Fettsäureester und Fettalkoholester, lipophile Polymer wie Ethylcellulose, Celluloseacetat, Acrylatester-Methacrylatester-Copolymerisate, Methacrylsäure-Acrysäureester-Copolymere, Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetatsuccinat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat sowie Derivate davon eingesetzt werden.
35. 16. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, **dadurch gekennzeichnet, daß** die wasserlöslichen Polymere ausgewählt sind aus der Gruppe der: Polyvinylalkohole, Polyethylenglykole, Polyoxoethylen-Polyoxoxygen-Blockpolymerisate, Polyvinylpyrrolidone sowie Derivate, Vinylacetat-Vinylpyrrolidon-Copolymere, vorzugsweise Polyethylenglykolen, Polyvinylpyrrolidon, Vinylacetat-Vinylpyrrolidon-Copolymeren oder Maltodextrinen, sowie Salzen davon.
40. 17. Orale Darreichungsform enthaltend
- a) eine formulierte Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon  
 b) mindestens einen Wirkstoff  
 c) gegebenenfalls wasserlösliche Polymere oder nieder- oder hochmolekulare lipophile Zusätze  
 d) sowie gegebenenfalls weitere, übliche Hilfsstoffe
45. **dadurch gekennzeichnet, daß** die Granulierung der Mischung aus a) bis d) oder a) bis c) oder a) und b) und d) oder a) und b) durch Erwärmen auf 40°C bis 130°C erfolgt.
50. 18. Orale Darreichungsformen gemäß Anspruch 17, **dadurch gekennzeichnet, daß** sie als Wirkstoffe Nahrungsergänzungs- oder Zusatzstoffe, Vitamine, Mineralstoffe oder Spurenelemente oder pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.
55. 19. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 17 oder 18, **dadurch gekennzeichnet, daß** sie als Wirkstoffe pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

20. Orale Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 17 bis 19, **dadurch gekennzeichnet, daß** der pharmazeutische Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe der Benzodiazepine, Antihypertensiva, Vitamine, Cytostatika, Anästhetika, Neuroleptika, Antidepressiva, Antibiotika, Antimykotika, Fungizide, Chemotherapeutika, Urologika, Thrombozytenaggregationshemmer, Sulfonamide, Spasmolytika, Hormone, Immunglobuline, Sera, Schilddrüsentherapeutika, Psychopharmaka, Parkinsonmittel und andere Antihyperkinetika, Ophthalmika, Neuropathiepräparate, Calciumstoffwechselregulatoren, Muskelrelaxantia, Narkosemittel, Lipidsenker, Lebertherapeutika, Koronarmittel, Kardiaka, Immuntherapeutika, regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe, Hypnotika, Sedativa, Gynäkologika, Gichtmittel, Fibrinolytika, Enzympräparate und Transportproteine, Enzyminhibitoren, Emetika, durchblutungsfördernde Mittel, Diuretika, Diagnostika, Corticoide, Cholinergika, Gallenwegstherapeutika, Antiasthmatische, Broncholytica, Betarezeptorenblocker, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer, Arteriosklerosemittel, Antiphlogistika, Antikoagulatia, Antihypotonika, Antihypoglykämika, Antihypertonika, Antifibrinolytika, Antiepileptika, Antiemetika, Antidota, Antidiabetika, Antiarrhythmika, Antianämika, Antiallergika, Anthelmintika, Analgetika, Analeptika, Aldosteronantagonisten, Abmagerungsmittel.
- 15 21. Orale Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 17 bis 20, **dadurch gekennzeichnet, daß** sie zur Herstellung von verpressten Tabletten verwendet wird.
22. Arzneimittel zur verzögerten Wirkstofffreisetzung, **dadurch gekennzeichnet, daß** es sich um eine orale Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 17 bis 20 handelt.
- 20 23. Arzneimittel zur verzögerten Wirkstofffreisetzung, **dadurch gekennzeichnet, daß** es sich um eine orale Darreichungsform handelt gemäß einem der Ansprüche 17 bis 20, die durch Verpressung hergestellt wird.
24. Verwendung der oralen Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 17 bis 20 zur Herstellung von Arzneimitteln mit verzögerter Wirkstofffreisetzung.
- 25 25. Verwendung der oralen Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 17 bis 20, zur verzögerten Wirkstofffreisetzung von Nahrungsergänzungs- oder Zusatzstoffen, Vitaminen, Mineralstoffen oder Spurenelementen.

30

35

40

45

50

55



US 20020012701A1

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication**  
**Kolter et al.**

(10) **Pub. No.: US 2002/0012701 A1**  
(43) **Pub. Date:** **Jan. 31, 2002**

(54) **PROCESS FOR PRODUCING SOLID ORAL DOSAGE FORMS WITH SUSTAINED RELEASE OF ACTIVE INGREDIENT**

(30) **Foreign Application Priority Data**

Jun. 19, 2000 (DE)..... 10029201.1

(76) Inventors: **Karl Kolter**, Limburgerhof (DE);  
**Dieter Flick**, Bohl-Iggelheim (DE);  
**Hermann Ascherl**, Dirmstein (DE)

**Publication Classification**

(51) **Int. Cl.<sup>7</sup>** ..... **A61K 9/22**  
(52) **U.S. Cl.** ..... **424/468**

(57) **ABSTRACT**

The present invention relates to a process for producing solid oral dosage forms with sustained release of active ingredient, comprising at least one active ingredient, a preformulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone, where appropriate, water-soluble polymers or lipophilic additives and, where appropriate, other conventional excipients, wherein this mixture or parts of this mixture are granulated by heating to from 40° C. to 130° C., and the granules are, after admixture with conventional excipients, subsequently tabletted.

(21) Appl. No.: **09/873,431**

(22) Filed: **Jun. 5, 2001**

Correspondence Address:

**Herbert B. Keil**  
**KEIL & WEINKAUF**  
**1101 Connecticut Ave. N.W.**  
**Washington, DC 20036 (US)**

## PROCESS FOR PRODUCING SOLID ORAL DOSAGE FORMS WITH SUSTAINED RELEASE OF ACTIVE INGREDIENT

[0001] The present invention relates to a process for producing solid oral dosage forms with sustained release of active ingredient, comprising at least one active ingredient, a preformulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone, where appropriate water-soluble polymers or lipophilic additives and, where appropriate, other conventional excipients, wherein this mixture or parts of this mixture are granulated by heating to from 40° C. to 130° C., and the granules are, after admixture with conventional excipients, subsequently tabletted.

[0002] So-called depot or sustained release dosage forms are becoming increasingly important especially in pharmaceutical technology. Because it is possible, through the choice of suitable excipients, to control the release of active ingredient, the intention is to improve the therapeutic effect of the dosage form. The release principles in this connection extend from delayed dissolution of active ingredient, the setting up of diffusion barriers or the swelling-based release to chemically controlled release of bioerosion. In practice, the principle of matrix tablets is frequently used.

[0003] The production of these sustained release dosage forms, matrix tablets, frequently takes place by granulation and subsequent tabletting. A particular form of agglomeration is represented by melt granulation. In contrast to conventional wet granulation, in which a mixture is moistened with solvent or a binder solution, there is not addition in this process of additional solvent. On the contrary, in this type of agglomeration there is use of binders which are solid at room temperature and melt at temperatures above about 50° C. The omission of additional solvent is particularly interesting since, because there are no drying periods, the process times are distinctly shorter and, in the specific case of water-sensitive active ingredients, it is unnecessary to use organic solvents.

[0004] The matrix formers frequently employed are substances from the group of cellulose derivatives, but also substances from the group of fats and waxes. However, since these substances, as well as the active ingredients, can frequently be processed in tablet presses only with difficulty or not at all, because of their physical properties, granulation is often unavoidable.

[0005] Many of the matrix formers employed additionally lack a sufficient ability to act also as binders, allowing tablets with adequate mechanical stability to be produced. This therefore frequently makes it necessary to use other excipients which lead not only to stable granules but also to tablets with optimal properties.

[0006] In DE 19729487 or DE2357503 there is use of binders which are already molten or are converted into the molten state of aggregation during the process (for example cetyl alcohol, stearyl alcohol or polyethylene glycol). Besides the disadvantage of the change in the state of aggregation, this has the additional disadvantage that the tablet properties are not satisfactory either.

[0007] DE 4408326 describes the production of a sustained release tablet with a content of diclofenac-Na. The matrix is formed by using the frequently employed methylhydroxypropylcellulose, which is associated with the

crucial disadvantage that the production of the granules by wet granulation takes place in a fluidized bed, and thus a drying step is made necessary. It is particularly complicated in this case to adjust the release of active ingredient, because this takes place via a two-layer tablet.

[0008] DE 3829398 describes a fixed pharmaceutical combination in which, although it is possible to dispense with the use of fillers, there is also a use as matrix formers of stearyl alcohol alone and/or acrylic resins, which must be processed in a melt.

[0009] EP 097 523 describes the production of sustained release drugs where the active ingredients represent a combination of salt and the free base. This elaborate process requires several process steps in order to obtain the finished granules. Thus, the actual granules are produced by conventional wet granulation and dried and only then coated with a molten hydrophobic component, or a mixture of such constituents, these usually being fatty alcohols.

[0010] U.S. Pat. No. 5,403,593 describes the production of a sustained release dosage form in which a combination of hydrophilic cellulose polymers and a granulating medium with a melting point above 30° C. are employed. It is clear in this case too that a large number of excipients is necessary in order on the one hand to achieve the desired granulation effect, and on the other hand to adjust the release of active ingredient. Although this process can be carried out in one apparatus, in this case cooling of granules to room temperature is necessary before further processing.

[0011] Although DE 4 031 881 describes the production of granules which contain, inter alia, polyvinyl acetate as thermoplastic, on the one hand the granules are produced from a melt, and on the other hand the molten active ingredient acts in this process as solvent for the excipient(s) bringing about the sustained release.

[0012] U.S. Pat. No. 5,169,645 describes inter alia the production of granules with waxes whose properties can be influenced by the addition of other substances such as, for example, polyvinyl acetate. In this case it is necessary on the one hand for the wax to be molten, and on the other hand for the properties such as, for example, that of release to be adjusted by adding other substances. The situation is similar in the

[0013] U.S. Pat. No. 5,000,965, where the polyvinyl acetate is melted and additionally mixed with emulsion excipients.

[0014] DE 19729487 describes a process for producing active ingredient preparations with controlled release from a matrix. In this case, the release characteristics are adjusted by means of a thermal after-treatment in a fluidized bed. This form of production is very inconvenient because a second step is necessary after the granulation, including changing the operating equipment, in which the granules must be heated again until the melting point of the binder is reached.

[0015] EP 0204596 describes the production of microparticles by extrusion. In this process it is necessary to add nonhydrophilic polymers and a mixture of at least two lipid binders, which again makes the overall process very complicated.

[0016] DE 3612212 describes the production of pharmaceutical forms by extrusion or injection molding, in which

the fusible N-vinylpyrrolidone polymer is employed and, where appropriate, additional nitrogen- and/or oxygen-containing comonomers are included in the polymer. However, in this case, the process requires complete melting of the mixture.

[0017] The preparations and processes described above frequently involve the use of very lipophilic, completely melting excipients. In the liquid state of aggregation, these very lipophilic excipients, such as, for example, waxes, dissolve active ingredients and/or completely entrap them. During release therefore the lipophilic drugs which have high affinity for these very lipophilic excipients are not completely released.

[0018] The general disadvantage is always that very lipophilic regions exist which are not rendered hydrophilic by hydrophilic polymers. It is therefore impossible for water to penetrate into such regions.

[0019] An additional factor is that the compressibility of these lipophilic excipients is very poor. The hardnesses achieved are only low, the friability is high, and adhesion occurs during production, which can be eliminated—if at all—only with very large amounts of release agents.

[0020] If the melt granulation aids are added to the powder mixture in the molten state, a problem which often arises is that of uniform distribution of the melt in the powder. An irregular particle structure, poor filling of the die and non-uniform release are the consequence.

[0021] Although a number of possibilities for producing sustained release drug forms are now known, there is still a need for simple, rapid and thus cost-effective processes which allow both water-soluble and water-insoluble active ingredients to be used without complications.

[0022] It is an object of the present invention to produce active ingredient-containing granules with good physical properties, which can be converted by tabletting into high-dose pharmaceutical dosage forms with sustained release of active ingredient and good mechanical properties. It was intended secondly that the process have short processing times allowing the granules to be produced with relatively little technical complexity and being suitable both for water-sensitive and for water-insensitive active ingredients, with which it is also possible to dispense very substantially with additional excipients.

[0023] We have found that this object is achieved by a process for producing an oral dosage form with sustained release of active ingredient, comprising

[0024] a) a formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone

[0025] b) at least one active ingredient

[0026] c) where appropriate water-soluble polymers or low or high molecular weight lipophilic additives

[0027] d) and, where appropriate, other conventional excipients, wherein the mixture of a) to d) or a) to c) or a) and b) and d) or a) and b) is granulated by heating to from 40° C. to 130° C., and the granules are then tabletted after admixture of conventional excipients.

[0028] The process of the invention applies the principle of melt granulation, and a formulated mixture of polyvinyl

acetate and polyvinylpyrrolidone acts both as binder and as matrix former, the matrix which is responsible for the sustained release being formed only after the tabletting. The special feature of this process is that no melt is present in the granulation; on the contrary, merely because of the low glass transition temperature ( $T_g$ ) of polyvinyl acetate the surface of the polyvinyl acetate starts to become tacky at temperatures above about 35° C., and thus a granulation effect occurs. The process is in principle independent of the physicochemical properties of the active ingredient. The latter may be water-soluble, water-insoluble, acidic or basic or low-melting.

[0029] The invention also relates to the oral dosage forms produced by the process of the invention.

[0030] The dosage forms are preferably employed for active pharmaceutical ingredients. However, they can also be employed for any other active ingredient for which delayed release is desired.

[0031] The active ingredient or a combination of different active ingredients is premixed alone or with water-soluble or low or high molecular weight lipophilic additives and/or with conventional excipients and the formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone, preferably in a mixer, granulated in the same apparatus, continuously or batchwise, by heating to temperatures between 40 and 130° C., preferably in a range from 45 to 100° C. It is possible according to the invention for the granules also to be produced by extrusion or in a fluidized bed. A possible option is to force the granules while still warm or after cooling through a screen with mesh widths between 0.2 mm and 3.0 mm, and then compress them to tablets by adding conventional tabletting excipients such as, for example, fillers or lubricants. The properties of the granules can be adjusted by the skilled worker *inter alia* via the parameters of temperature and residence time. Higher temperatures and longer residence times usually mean a greater granulation effect and thus coarser particles.

[0032] The surface moisture can be increased by adding small amounts of water or solvent (<5%) to the dosage form.

[0033] It is surprisingly possible in the process of the invention to employ as mixer both the double cone, ploughshare or V mixers mainly employed for blending, and the sigma kneaders, planetary mixing kneaders, intensive mixers or extruders normally employed in pharmaceutical technology for granulation. It is possible for the energy required for the superficial melting in the mixers to be supplied optionally by means of the heat of friction or conventional heating methods such as, for example, jacket heating or microwaves. A particular advantage which has unexpectedly emerged in this connection is that an apparatus for cooling is not absolutely necessary as in processes employed to date, because this process does not involve a melt in the conventional sense. Adhesion effects and accretions on mixer implements or mixer walls therefore do not occur.

[0034] It is possible by adding highly swelling water-soluble polymers or lipophilic additives to vary the release within almost any limits while, at the same time, the flowability of the tabletting mixture is good, and the tablets have great hardness and low friability. It is possible to increase the rate of active ingredient release by adding low-viscosity, nonswelling water-soluble polymers such as

polyvinyl alcohols, polyethylene glycols, polyoxyethylene/polyoxypropylene block copolymers, polyvinylpyrrolidones and derivatives, vinyl acetate/vinylpyrrolidone copolymers, preferably polyethylene glycols, polyvinylpyrrolidones, vinyl acetate/vinylpyrrolidone copolymers or maltodextrins.

[0035] These additives are employed in concentrations of from 1 to 40%, preferably from 2 to 30%, based on the total weight of the tablets. This is necessary with very low-dose active ingredients, where the amount of formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone required to build up the structure entails the release being slowed too much. This also applies to active ingredients of low solubility, where although small amounts of release-slowning agent lead to delayed release, the structure is not completely built up and is subject to wide variations, and the mechanical stability of the tablets is inadequate. This is especially the case when the compressibility of the active ingredient is poor.

[0036] The poor flowability of the active ingredient then cannot be decisively improved by small amounts of formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone. Increasing the content of release-slowning agent improves these properties, but then leads to release being too slow. The water-soluble nonswelling polymer increases the rate of release and stabilizes the latter to all external effects. The reproducibility is also very much better. Conventional tabletting excipients such as lactose, calcium phosphates, sorbitol, mannitol, microcrystalline cellulose or starch are able to do this insufficiently or not at all. It is probable that an interaction of the water-soluble polymer with a formulated mixture of the polymers polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone leads to the very stable and reproducible release which is independent of the compressive force. The hardness of the tablets and the friability also show excellent values, and are often in fact better than without admixture of water-soluble polymers.

[0037] Water-soluble but swelling, high-viscosity polymers surprisingly lead to slower release. It would have been expected that the inert structure would be destroyed by the swelling polymer, and the active ingredient would be released more rapidly. The fact that this does not occur probably derives from the great elasticity of the formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone. The highly viscous solution formed from the water-soluble, swelling polymer in the pores of the structure blocks them and thus slows down diffusion of the active ingredient to the outside. The release is frequently slowed down more than by the two components on their own. A synergistic effect is present. An additional factor is that the initial release is also reduced by gel formation on the surface, and the release profile is thus "linearized". The mechanical properties of the tablets remain at a very high level.

[0038] Water-soluble swelling polymers which can be employed are: alginates, pectins, galactomannans, carrageenans, dextran, curdlan, pullulan, gellan, chitin, gelatin, xanthans, hemicelluloses, cellulose derivatives such as methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, carboxymethylcellulose, starch derivatives such as carboxymethylstarch, degraded starch, maltodextrins, polyacrylic acid, polymethacrylic acid, acrylic acid/methacrylic acid copolymers, polyvinyl alcohols, high molecular weight polyethylene

glycols, polyoxyethylene/polyoxypropylene block copolymers, high molecular weight polyvinylpyrrolidones and derivatives thereof.

[0039] The ratio of active ingredient to release-slowing agent is between 5:95 and 85:15.

[0040] The release-slowness effect can also be intensified by fine-particle lipophilic additives. This entails these additives being trapped in the pores and channels of the structure of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone and blocking them. It is important that these substances are employed in small particle size, because they have only a slight effect or no effect in coarse form. Lipophilic additives which can be used are both polymers and low molecular weight compounds. The polymers are, however, preferred.

[0041] These additives include: cellulose derivatives such as ethylcellulose, cellulose acetate, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate succinate, hydroxypropylmethylcellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, acrylic ester/methacrylic ester copolymers, especially methyl methacrylate/ethyl acrylate copolymers, ammoniomethacrylate copolymer type A and type B, methacrylic acid/acrylic ester copolymers, especially methacrylic acid/ethyl acrylate copolymers, fatty alcohols such as stearyl alcohol, fatty acids such as stearic acid, fatty acid esters and fatty alcohol esters, glycerides, waxes, lecithin.

[0042] Water-soluble additives which can be employed are the following:

[0043] Polyvinyl alcohols, polyethylene glycols, polyoxyethylene/polyoxypropylene block copolymers, polyvinylpyrrolidone and derivatives, vinyl acetate/vinylpyrrolidone copolymers, preferably polyethylene glycols, polyvinylpyrrolidones, vinyl acetate/vinylpyrrolidone copolymers or maltodextrins, and salts thereof.

[0044] These additives are employed in concentrations of from 1 to 40%, preferably from 2 to 30%, based on the total weight of the tablets.

[0045] The formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone is present in the preparations of the invention in concentrations of from 10 to 80%, preferably from 20 to 60%. The molecular weights of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone are in each case between 20 000 and 1 000 000.

[0046] The ratio of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone in the formulated mixture is between 6:4 and 9:1, preferably 8:2. This formulation is designed so that the polyvinylpyrrolidone is extremely finely dispersed in the polyvinyl acetate.

[0047] The dosage forms of the invention comprise oral dosage forms such as tablets, extrudates, pellets or granules.

[0048] Smaller shaped articles such as, for example, pellets or microtablets can also be introduced into capsules.

[0049] Dosage forms of this invention are distinguished by the fact that additional excipients are not absolutely necessary and accordingly solid drug forms with a high active ingredient content can be produced. If, nevertheless, excipients are used in order to adjust particular properties, they are substances from the class of fillers such as, for example, lactose, cellulose powder, mannitol, calcium diphosphate or various starches, silicates, and disintegrants and adsorbents,

lubricants, flowability agents, dyes, stabilizers such as anti-oxidants, wetting agents, preservatives, release agents, flavorings or sweeteners, preferably fillers.

[0050] Lubricants which can be used are stearates of aluminum, calcium, magnesium and tin, and magnesium silicate, silicones and the like.

[0051] Flowability agents can be, for example, talc or colloidal silica.

[0052] An example of a binder is microcrystalline cellulose.

[0053] Disintegrants can be crosslinked polyvinylpyrrolidone or crosslinked sodium carboxymethylstarch. Stabilizers can be ascorbic acid or tocopherol.

[0054] Examples of fillers which can be added are inorganic fillers such as oxides of magnesium, aluminum, silicon, titanium carbonate or calcium carbonate, calcium phosphates or magnesium phosphates or organic fillers such as lactose, sucrose, sorbitol, mannitol.

[0055] Examples of dyes are iron oxides, titanium dioxide, triphenylmethane dyes, azo dyes, quinoline dyes, indigotine dyes, carotenoids, for coloring the dosage forms, opacifying agents such as titanium dioxide or talc in order to reduce the transparency to light and to save on dyes.

[0056] The dosage forms of the invention may contain any active ingredient for which delayed release is desired.

[0057] The active ingredients preferably employed are food supplements or additives, vitamins, minerals or trace elements, but particularly preferably active pharmaceutical ingredients.

[0058] Pharmaceutical formulations of the abovementioned type can be obtained by processing the claimed compounds with active pharmaceutical ingredients by conventional methods and with use of known and novel active ingredients. The active ingredients may moreover come from any area of indications.

[0059] Examples which may be mentioned here are the following:

[0060] Benzodiazepines, antihypertensives, vitamins, cytostatics, anesthetics, neuroleptics, antidepressants, antibiotics, antimycotics, fungicides, chemotherapeutics, urologicals, platelet aggregation inhibitors, sulfonamides, spasmolytics, hormones, immunoglobulins, sera, thyroid therapeutics, psychopharmaceuticals, antiparkinson agents and other antihyperkinetics, ophthalmologicals, neuropathy products, calcium metabolism regulators, muscle relaxants, lipid-lowering agents, liver therapeutics, coronary agents, cardiac agents, immunotherapeutics, regulatory peptides and their inhibitors, hypnotics, sedatives, gynecologicals, antigout agents, fibrinolytics, enzyme products and transport proteins, enzyme inhibitors, emetics, perfusion promoters, diuretics, diagnostics, corticoids, cholinergics, biliary therapeutics, antiasthmatics, bronchospasmolytics, beta-receptor blockers, calcium channel blockers, ACE inhibitors, arteriosclerosis remedies, antiinflammatory agents, anticoagulants, antihypotensives, antihypoglycemics, antifibrinolytics, anti-epileptics, antiemetics, antidotes, antidiabetics, antiarrhythmics, antianemics, antiallergics, anthelmintics, analgesics, analeptics, aldosterone antagonists, weight-reducing agents.

[0061] Surprisingly, any active ingredient which does not decompose at the stated temperatures and whose average particle size is in a range between 20 and 700  $\mu\text{m}$ , but preferably in a range between 30 and 500  $\mu\text{m}$  is suitable.

[0062] The shape of the tablet can be varied within wide limits. Thus, biconvex, biplanar, round or polygonal tablets can be produced, as well as oblong or football shapes. The upper limit on size is determined by the swallowability, while the lower limit is determined by machine design limits. Conventional tablet sizes are between 1 and 16 mm, preferably between 2 and 13 mm, in diameter.

[0063] It is also possible to produce two-layer or multi-layer tables in which one layer contains the complete dose of active ingredient or at least has a very large active ingredient content, whereas the other layer has a very large content of the polyvinyl acetate/polyvinylpyrrolidone combination. It is possible in this way specifically to influence active ingredient release additionally. It is even possible on use of two or more active ingredients to release these at different rates by incorporating them entirely or for the most part separately in individual layers.

[0064] Besides the formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone, it is additionally possible to add release-sustaining excipients. The addition can optionally take place both before and after the granulation.

[0065] The combination of the two polymers polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone makes it possible by means of the chosen process to produce granules in a "one-pot system", it being possible to dispense with the addition of any solvents, and it being unnecessary either for an additional thermal after-treatment to be carried out or for the tablets to be coated. Another advantage is that active ingredients whose tabletability is known to be poor can be processed in a simple manner.

[0066] The particular advantages of the produced granules are immediately evident in the properties of the granules of paracetamol (fine crystals type) which is known to be difficult to process. On the basis of the distinctly better flow characteristics, the first advantage of the granules produced by melt granulation from polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone in the ratio 8:2 (Kollidon SR) is evident compared with other matrix formers frequently used.

TABLE 1

Flow properties of paracetamol granules		
Granule composition	Angle of repose	Flow time
Paracetamol/Kollidon SR (1:1) <sup>1</sup>	32.9°	7.84s
Paracetamol/Methocel K 15M (1:1) <sup>1</sup>	48.2°	flow stops
Paracetamol/stearly alcohol (1:1) <sup>2</sup>	45.6°	flow stops
Paracetamol/Kollidon SR (1:1) <sup>3</sup>	34.2°	flow stops

<sup>1</sup>Granulation in a type UMC5 electronic Stephan mixer (from A. Stephan u. Söhne)

Parameters: 85° C. (jacket heating), 12.5 min, 650 rpm

<sup>2</sup>Granulation in an intensive mixer (Diosna V20)

Parameter: 12.5 min

<sup>3</sup>Physical mixture

[0067] The angle of repose was determined by the Pfrengle method specified in DIN 53916.

[0068] The dosage forms of the invention show good hardnesses and uniformities of weight for the tablets pro-

duced from the granules. The paracetamol/Methocel K 15M combination granule properties are distinctly worse, resulting in the relative standard deviation for the tablet masses being twice as large, and the poor hardnesses. In order to improve the tablet properties it was therefore frequently necessary for additional binders and satisfactorily compressible fillers to be added.

TABLE 2

<u>Properties of paracetamol tablets</u>				
Tablet composition	Hardness	Weight	srel	
Paracetamol/Kollidon SR (1:1) <sup>1</sup>	175 N	319.0 mg	0.4%	
Paracetamol/Methocel K 15M (1:1) <sup>1,2</sup>	112 N	320.5 mg	0.8%	
Paracetamol/stearyl alcohol (1:1) <sup>1,2</sup>	53 N	311.8 mg	0.6%	

<sup>1</sup>Tabletting in a Korsch (type Ek0) eccentric press

Excipient: 0.5% magnesium stearate

Punch: 10 mm, beveled; compressive force: 18 kN

<sup>2</sup>Additional excipient: 1.0% Aerosil 200

[0069] The tablet properties (hardness and tablet weight) were measured using an automatic tablet tester from Kraemer (type HT-TMB).

[0070] On use of a formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone the tablet properties achieved without the addition of other fillers are excellent, even with products whose tabletability is poor.

[0071] In contrast to conventional methods, it is possible with the method of the invention by simple manipulation to produce sustained release tablets which are distinguished by good mechanical properties and easily adjustable release characteristics.

## EXAMPLE 1

[0072] 400 g of a Kollidon SR/paracetamol mixture composed of 50% Kollidon SR and 50% paracetamol were premixed in a Stephan mixer with jacket heating and granulated at various temperatures (70 to 85° C.) and at 650 rpm for various times. The still hot granules were then passed through a 1 mm screen, leading to very homogeneous granules. After admixture of 0.5% magnesium stearate, 10 mm beveled tablets were produced in a Korsch Ek0 eccentric press.

[0073] Table 3 shows the dependence of the granule particle size on the granulation temperature and the residence time, the granulation effects achieved being, as expected, better with a longer granulation time and higher granulation temperature.

TABLE 3

<u>Dependence of the average particle size on the granulation temperature and the granulation time</u>			
Granulation	Granulation temperature [° C.]		
time [min]	75	80	85
7.5	147.4 $\mu\text{m}$	146.2 $\mu\text{m}$	279.2 $\mu\text{m}$
12.5	157.6 $\mu\text{m}$	164.6 $\mu\text{m}$	391.8 $\mu\text{m}$
17.5	179.7 $\mu\text{m}$	296.8 $\mu\text{m}$	416.6 $\mu\text{m}$

[0074] The average particle size was measured by laser diffraction. The D[4,3] value is stated.

## EXAMPLE 2

[0075] 400 g of a Kollidon SR/paracetamol mixture composed of 50% Kollidon SR and 50% paracetamol were premixed in a Stephan mixer with jacket heating and granulated at about 80° C. and at 650 rpm for 12.5 min. The paracetamol employed had previously been fractionated in order to establish the effect of the active ingredient particle size on the granulation. The still hot granules were passed through a 1 mm screen, leading to very homogeneous granules. After admixture of 0.5% magnesium stearate, 10 mm beveled tablets were produced in a Korsch Ek0 eccentric press.

[0076] Table 4 shows that even small active ingredient particles can be granulated without problems, and that there is no dusting, as might be suspected, of the polymer particles, thus preventing granulation.

TABLE 4

<u>Dependence of the average particle size of the granules on the average particle size of the active ingredient</u>	
Average particle size of active ingredient [ $\mu\text{m}$ ]	Average particle size of granules [ $\mu\text{m}$ ]
58.0	182.6
63.1	178.3
92.8	287.9
116.8	502.2
179.4	590.2
412.2	640.1
557.6	655.3
685.2	672.7
930.9	707.1

[0077] The average particle size was measured by laser diffraction. The D[4,3] value is stated.

[0078] Table 5 shows that there are only slight effects on the hardness despite distinct differences in the starting material.

TABLE 5

<u>Dependence of the hardness on the average particle size of the active ingredient</u>	
Average particle size of active ingredient [ $\mu\text{m}$ ]	Hardness [N]
58.0	157
63.1	148
92.8	148
116.8	170
179.4	183
412.2	161
557.6	167
685.2	159
930.9	156

[0079] The hardness was measured using an automatic tablet tester from Kraemer (type HT-TMB).

[0080] Table 6 shows the active ingredient release from tablets by the paddle method in deionized water at 37° C. over 16 h.

TABLE 6

Dependence of the active ingredient release on the average particle size		
Time [h]	Active ingredient released [%]	
	Average particle size of granules = 178 µm (active ingredient = 63 pm)	Average particle size of granules = 590 µm (active ingredient = 179 µm)
0.5	12.5	13.4
1.0	17.8	18.8
1.5	21.5	23.0
2.0	25.1	26.4
3.0	31.2	30.0
4.0	35.0	33.6
6.0	40.4	40.3
8.0	44.2	44.7
12.0	50.7	52.2
16.0	58.1	57.9

## EXAMPLE 3

[0081] 400 g of a Kollidon SR/theophylline mixture composed of

- [0082] a) 50% Kollidon SR and 50% theophylline
- [0083] b) 43.75% Kollidon SR and 56.25% theophylline
- [0084] c) 37.5% Kollidon SR and 62.5% theophylline
- [0085] d) 25% Kollidon SR and 75% theophylline

[0086] were premixed in a Stephan mixer with jacket heating and granulated at about 85° C. and at 650 rpm for 12.5 min. The still hot granules were then passed through a 1 mm screen, leading to homogeneous granules each time. After admixture of 0.5% magnesium stearate and 1% Aerosil 200, 10 mm beveled tablets were produced in a rotary press (Korsch PH 106). Release took place in analogy to example 2.

[0087] Table 7 shows clearly the effect of the amount of Kollidon SR on the active ingredient release and on the hardness.

TABLE 7

Properties of theophylline tablets		
Tablet composition	Hardness	t <sub>50</sub>
a <sup>1</sup>	220 N	>16 h
b <sup>1</sup>	202 N	15.2 h
c <sup>1</sup>	186 N	12.3 h
d <sup>1</sup>	153 N	11.6 h

<sup>1</sup>Tabletting in a Korsch rotary press (Korsch PH 106)  
Excipients: 1.0% Aerosil 200; 0.5% magnesium stearate  
Punch: 10 mm, beveled; compressive force: 18 kN

[0088] The hardness was measured in an automatic tablet tester from Kraemer (type HT-TMB). The release time for determining the t<sub>50</sub> of the tablets was 16 h (paddle method; test medium: 0 to 2 h: 0.1 N HCl, 2 to 16 h: phosphate buffer pH 6.8; test temperature: 37° C.).

## EXAMPLE 4

[0089] 400 g of a Kollidon SR/caffeine/alginate mixture composed of 47.5% Kollidon SR, 47.5% paracetamol and

5% alginate were premixed in a high-speed mixer with jacket heating (Gral Collette type) and granulated at a temperature of about 85° C. The still hot granules were then passed through a 1 mm screen, leading to homogeneous granules each time. After a granulation time of about 10 min, the granules were passed through a 1 mm screen and, after admixture of 0.5% magnesium stearate, 10 mm beveled tablets were produced in an eccentric press (Korsch Ek0).

[0090] The tablets have a hardness of about 160 N even with a compressive force of 10 kN.

## EXAMPLE 5

[0091] The fact that a release-slowing effect is achieved only after tabletting was demonstrated on the basis of the following experiment (Kollidon SR / paracetamol 1:1) through the release from

[0092] a) the physical mixture

[0093] b) the granules (Stephan mixer: 650 rpm, 85° C., 12.5 min)

[0094] c) tablets produced from the physical mixture (10 mm, beveled; compressive force: 18 kN)

[0095] d) tablets produced from the granules (10 mm, beveled; compressive force: 18 kN)

[0096] Table 8 shows that there is no release-slowing effect either with the physical mixture or with the melt granules. An effect is evident only after tabletting, the release being delayed even more from the tablet produced from the melt granules. This result shows that the process of melt granulation of the invention distinctly enhances the release-slowing effect in the tablet with the formulated mixture of polyvinylacetate and polyvinylpyrrolidone, preferably in the ratio 8:2.

TABLE 8

Dependence of active ingredient release on the dosage form				
Time [h]	Active ingredient released [%]			
	Physical mixture	Granules (650 rpm, 85° C., 12.5 min)	Tablet from granules <sup>1</sup>	Tablet from physical mixture <sup>1,2</sup>
0.5	99.8	100.1	10.6	11.5
1.0			15.4	18.0
1.5			18.4	20.9
2.0			21.4	25.0
3.0			24.0	29.9
4.0			27.5	31.8
6.0			32.9	28.4
8.0			33.5	44.4
12.0			41.6	52.7
16.0			47.7	58.3

<sup>1</sup>Tabletting in a Korsch eccentric press (type Ek0)

Excipient: 0.5% magnesium stearate

Punch: 10 mm, beveled; compressive force: 18 kN

<sup>2</sup>Additional excipient: 1.0% Aerosil 200

[0097] Active ingredient release from the tablets was carried out by the paddle method in deionized water at 37° C. over 16 h.

## EXAMPLE 6

[0098] A Kollidon SR/caffeine mixture composed of 50% Kollidon SR and 50% caffeine was mixed in a drum mixer

(from Turbula, type T 10B). The mixture was kneaded in a single screw extruder (from Haake, type Rheocord 90) at a temperature of 50° C. to give a homogeneous composition. The strands were cut by a cutting device to give granules which were again passed through a 1 mm screen and, after admixture of 0.5% magnesium stearate, compressed to 10 mm beveled tablets in an eccentric press (Korsch Ek0).

TABLE 9

Comparison of the average particle size of the physical mixture with the granules	
Caffeine/Kollidon SR (1:1)	
Average particle size of physical mixture	80.23 $\mu\text{m}$
Average particle size of granules	553.88 $\mu\text{m}$

[0099] The average particle size was measured by laser diffraction. The D[4,3] value is stated.

#### Comparative Example Hydroxypropylmethylcellulose

[0100] 400 g of a Methocel K15M / paracetamol mixture composed of 50% Methocel K15M and 50% paracetamol were premixed in a Stephan mixer with jacket heating and granulated at about 85° C. and at 650 rpm for 12.5 min. The still hot mixture was passed through a 1 mm screen. After admixture of 0.5% magnesium stearate and 1% Aerosil 200, 10 mm beveled tablets were produced in a Korsch Ek0 eccentric press.

[0101] In addition to the absence of a granulation effect, the flow properties are distinctly worse and the tablet properties are worse. The brittle paracetamol in fact results in particle comminution, as a result of fracture of crystals, in place of granulation.

TABLE 10

Comparison of granule and tablet properties		
	Paracetamol/Kollidon SR (1:1) <sup>1,2</sup>	Paracetamol/Methocel K 15M (1:1) <sup>1,2,3</sup>
Particle size D[4, 3] [ $\mu\text{m}$ ] (physic. mixture)	115.91	154.97
Particle size D[4, 3] [ $\mu\text{m}$ ] granules	539.17	139.34
Angle of repose [°]	32.90	48.20
Flow time [s]	7.84	flow stops
Hardness [N]	175.00	112.00
Weight [mg] (srel [%])	319 (0.4)	320.5 (0.8)
t <sub>50</sub> [h]	>16	12.9

[0102] 1 Granulation in a Stephan type UMC5 electronic mixer (from A. Stephan u. Stephan) Parameters: 85° C. (jacket heating), 12.5 min, 650 rpm

[0103] 2 Tabletting in a Korsch eccentric press (type Ek0) Excipient: 0.5% magnesium stearate Punch: 10 mm, beveled; compressive force: 18 kN

[0104] 3 Additional excipient: 1.0% Aerosil 200

[0105] The average particle size was measured by laser diffraction. The D[4,3] value is stated. The angle of repose was determined by the Pfrengle method as described in DIN 53916. The tablet properties were determined using an automatic tablet tester from Kraemer (type HT-TMB). The release time for determining the t<sub>50</sub> of the tablets was 16 h at 37° C. in deionized water (paddle method).

#### Comparative Example Stearyl Alcohol

[0106] The molten stearyl alcohol is added to the paracetamol in an intensive mixer and granulated for 12.5 min. The cooled granules are passed through a 1 mm screen. After admixture of 0.5% magnesium stearate and 1% Aerosil 200, 10 mm beveled tablets were produced in a Korsch Ek0 eccentric press.

[0107] In addition to the poor flow characteristics, the tablet properties are distinctly worse. Tabletting with a compressive force of 18 kN was possible under the same conditions as in Example 1 only with provisos because every second tablet was capped on ejection from the die. The intact tablets have low hardness and a friability of 100%.

TABLE 11

Comparison of the granule and tablet properties		
	Paracetamol/Kollidon SR (1:1) <sup>1,3</sup>	Paracetamol/stearyl alcohol (1:1) <sup>2,3,4</sup>
Angle of repose [°]	32.9	45.57
Flow time [s]	7.84	flow stops
Hardness [N]	175	53
Weight [mg] (srel [%])	319 (0.4)	311.8 (0.6)
t <sub>50</sub> [h]	>16	4.8

#### [0108]

1 Granulation in the Stephan type UMC5 electronic mixer (from A. Stephan u. Söhne) Parameters: 85° C., 12.5 min, 650 rpm

2 Granulation in an intensive mixer (Diosna V20), 12.5 min

3 Tabletting in a Korsch eccentric press (type Ek0) Excipient: 0.5% magnesium stearate Punch: 10 mm, beveled; compressive force: 18 kN

4 Additional excipient: 1.0% Aerosil 200

[0109] The angle of repose was determined by the Pfrengle method specified in DIN 53916. The tablet properties were measured using an automatic tablet tester from Kraemer (type HT-TMB). The release time for determining the t<sub>50</sub> of the tablets was 16 h at 37° C. in deionized water (paddle method).

We claim:

1. A process for producing an oral dosage form with sustained release of active ingredient, comprising
  - a) a formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone
  - b) at least one active ingredient
  - c) where appropriate water-soluble polymers or low or high molecular weight lipophilic additives
  - d) and, where appropriate, other conventional excipients,

wherein the mixture of a) to d) or a) to c) or a) and b) and d) or a) and b) is granulated by heating to from 40° C. to 130° C.

**2.** A process as claimed in claim 1, wherein the polyvinyl acetate to polyvinylpyrrolidone ratio is from 6:4 to 9:1.

**3.** A process as claimed in either of claim 1 or 2, wherein the active ingredient: release-slowng agent ratio employed in the combination is from 5:95 to 85:15.

**4.** A process as claimed in any of claims 1 to 3, wherein polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone each have a molecular weight of from 20,000 to 1,000,000.

**5.** A process as claimed in any of claims 1 to 4, wherein the mixture is granulated by heating to from 45 to 100° C.

**6.** A process as claimed in any of claims 1 to 5, wherein the particle size of the active ingredients employed is in a range from 20 to 700  $\mu$ m.

**7.** A process as claimed in any of claims 1 to 6, wherein the conventional excipients employed are fillers, disintegrants and adsorbents, lubricants, flowability agents, dyes, stabilizers, antioxidants, wetting agents, preservatives, release agents, flavorings or sweeteners.

**8.** A process as claimed in any of claims 1 to 7, wherein fillers such as lactose, cellulose powder, mannitol, calcium diphosphate or starch are employed as excipients.

**9.** A process as claimed in any of claims 1 to 8, wherein the granules can be produced by employing the process of mixer granulation, fluidized bed granulation or extrusion granulation.

**10.** A process as claimed in any of claims 1 to 9, wherein production is possible both continuously and batchwise.

**11.** A process as claimed in any of claims 1 to 10, wherein further processing of the granules, principally the forced screening, can take place both in the hot state and in the cooled state.

**12.** A process as claimed in any of claims 1 to 11, wherein besides the formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone, it is possible to employ further release-sustaining excipients before, during or after the granulation.

**13.** A process as claimed in any of claims 1 to 12, wherein water-soluble, water-soluble highly swelling or lipophilic excipients are employed for further modification of release.

**14.** A process as claimed in any of claims 1 to 13, wherein the water-soluble highly swelling substances employed are alginates, pectins, galactomannans, carrageenans, dextran, curdlan, pullulan, gellan, chitin, gelatin, xanthans, hemicelluloses, cellulose derivatives such as methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, carboxymethylcellulose, starch derivatives such as carboxymethylstarch, degraded starch, maltodextrins, polyacrylic acid, polymethacrylic acid, acrylic acid/methacrylic acid copolymers, polyvinyl alcohols, high molecular weight polyethylene glycols, polyoxyethylene/polyoxypylene block copolymers, high molecular weight polyvinylpyrrolidones and derivatives thereof.

**15.** A process as claimed in any of claims 1 to 13, wherein the lipophilic substances employed are fatty alcohols such as stearyl alcohol, fatty acids such as stearic acid, glycerides, fatty acid esters and fatty alcohol esters, lipophilic polymers such as ethylcellulose, cellulose acetate, acrylic ester/methacrylic ester copolymers, methacrylic acid/acrylic ester copolymers, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate

succinate, hydroxypropylmethylcellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate and derivatives thereof.

**16.** A process as claimed in any of claims 1 to 13, wherein the water-soluble polymers are selected from the group of: polyvinyl alcohols, polyethylene glycols, polyoxyethylene/polyoxypylene block copolymers, polyvinylpyrrolidones and derivatives, vinyl acetate/vinyl pyrrolidone copolymers, preferably polyethylene glycols, polyvinylpyrrolidones, vinyl acetate/vinylpyrrolidone copolymers or maltodextrins, and salts thereof.

**17.** An oral dosage form comprising

- a) a formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinylpyrrolidone
- b) at least one active ingredient
- c) where appropriate water-soluble polymers or low or high molecular weight lipophilic additives
- d) and, where appropriate, other conventional excipients, wherein the mixture of a) to d) or a) to c) or a) and b) and d) or a) and b) is granulated by heating to from 400° C. to 130° C.

**18.** An oral dosage form as claimed in claim 17, which comprises as active ingredients food supplements or additives, vitamins, minerals or trace elements or active pharmaceutical ingredients.

**19.** An oral dosage form as claimed in either of claim 17 or 18, which comprises active pharmaceutical ingredients as active ingredients.

**20.** An oral dosage form as claimed in any of claims 17 to 19, wherein the active pharmaceutical ingredient is selected from the group of benzodiazepines, antihypertensives, vitamins, cytostatics, anesthetics, neuroleptics, antidepressants, antibiotics, antimycotics, fungicides, chemotherapeutics, urologicals, platelet aggregation inhibitors, sulfonamides, spasmolytics, hormones, immunoglobulins, sera, thyroid therapeutics, psychopharmaceuticals, antiparkinson agents and other antihyperkinetics, ophthalmicals, neuropathy products, calcium metabolism regulators, muscle relaxants, lipid-lowering agents, liver therapeutics, coronary agents, cardiac agents, immunotherapeutics, regulatory peptides and their inhibitors, hypnotics, sedatives, gynecologicals, antigout agents, fibrinolytics, enzyme products and transport proteins, enzyme inhibitors, emetics, perfusion promoters, diuretics, diagnostics, corticoids, cholinergics, biliary therapeutics, antiasthmatics, bronchospasmolytics, beta-receptor blockers, calcium channel blockers, ACE inhibitors, arteriosclerosis remedies, antiinflammatory agents, anticoagulants, antihypotensives, antihypoglycemics, antifibrinolytics, antiepileptics, antiemetics, antidotes, antidiabetics, antiarrhythmics, antianemics, antiallergics, anthelmintics, analgesics, analeptics, aldosterone antagonists, weight-reducing agents.

**21.** An oral dosage form as claimed in any of claims 17 to 20, which is used to produce compressed tablets.

**22.** A drug product with delayed release of active ingredient, which is an oral dosage form as claimed in any of claims 17 to 20.

**23.** A drug product for delayed release of active ingredient, which is an oral dosage form as claimed in any of claims 17 to 20 which has been produced by compression.

**24.** The use of the oral dosage forms as claimed in any of claims 17 to 20 for producing drug products with delayed release of active ingredient.

**25.** The use of the oral dosage forms as claimed in any of claims 17 to 20 for the delayed release of active ingredients in the form of food supplements or additives, vitamins, minerals or trace elements.

\* \* \* \* \*